

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

EDITORIAL

УДК 616-092:616.981.21/.958.7

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-4-7-24>

ПРИРОДА И СУТЬ ИММУНОСУПРЕССИВНЫХ СОСТОЯНИЙ

Е. В. Боева^{}, В. В. Рассохин, Н. А. Беляков, А. С. Симбирцев*

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

В данной публикации нашли отражение современные представления об основных аспектах этиологии, патогенеза и последних достижениях клинической практики в области наиболее часто встречающихся первичных и вторичных иммунодефицитов. Рассмотрены особенности лабораторной диагностики врожденных иммунодефицитов, факторы риска и ранние клинические ориентиры, позволяющие заподозрить у пациента иммуносупрессивное состояние. Особое внимание уделено проблеме вторичных иммунодефицитов, их распространенности и полиэтиологичности. При освещении иммунопатогенеза инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), внимание уделено мультиморбидности клинических проявлений ВИЧ-ассоциированной иммуносупрессии и сопутствующих заболеваний, важности своевременного назначения антиретровирусной терапии (АРТ) и ее роли в развитии синдрома восстановления иммунитета (СВИ). Подробно представлены критерии диагностики СВИ, основанные на собственном опыте и мнении зарубежных коллег, тактика ведения пациентов.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, вторичный иммунодефицит, диагностика, ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия (АРТ), синдром восстановления иммунитета

^{*}Контакт: Боева Екатерина Валериевна, kathrine.boeva@yandex.ru

THE NATURE AND ORIGIN OF IMMUNOSUPPRESSIVE DISORDERS

E. V. Boeva^{}, V. V. Rassokhin, N. A. Belyakov, A. S. Simbirtsev*

St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia

This publication reflects modern ideas about the main aspects of etiology, pathogenesis and the latest achievements of clinical practice in the field of the most common primary and secondary immunodeficiency. The features of laboratory diagnostics of congenital immunodeficiency, risk factors and early clinical guidelines that allow the patient to suspect an immunosuppressive state are considered. Special attention is paid to the problem of secondary immunodeficiency, their prevalence and polyetiology. When covering immunopathogenesis, infection caused by the human immunodeficiency virus (HIV), attention is paid to the multimorbidity of clinical manifestations of HIV-associated immunosuppression and concomitant diseases, the importance of timely administration of antiretroviral therapy (ART) and its role in the development of immune reconstitution syndrome (IRS). The criteria for the diagnosis of SVI based on their own experience and the opinion of foreign colleagues, the tactics of patient management are presented in detail.

Keywords: primary immunodeficiency, secondary immunodeficiency, diagnosis, HIV infection, antiretroviral therapy (ART), immune reconstitution syndrome (IRS)

^{*}Contact: Boeva Ekaterina Valerievna, kathrine.boeva@yandex.ru

© Боева Е.В., Рассохин В.В., Беляков Н.А., Симбирцев А.С., 2023 г.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Боева Е.В., Рассохин В.В., Беляков Н.А., Симбирцев А.С. Природа и суть иммуносупрессивных состояний // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2023. Т. 15, № 4. С. 7–24, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-4-7-24>.

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Boeva E.V., Rassokhin V.V., Belyakov N.A., Simbirtsev A.S. The nature and origin of immunosuppressive disorders // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2023. Vol. 15, No. 4. P. 7–24, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-4-7-24>.

О терминологии. В научной литературе используется несколько терминов, характеризующих недостаточную функцию иммунной системы [1–5].

Иммунодефицит, также известный как иммунокомпromетация, — состояние, при котором способность иммунной системы бороться с инфекционными заболеваниями и злокачественными новообразованиями нарушена или полностью отсутствует. Большинство случаев являются приобретенными («вторичными») из-за внешних факторов, влияющих на иммунную систему пациента [1].

Иммунодефицитное состояние — клинико-лабораторный синдром, возникающий вследствие структурных и функциональных дефектов системы иммунитета и проявляющийся признаками нарушения противоинфекционной защиты, аллергическими, аутоиммунными или лимфопролиферативными заболеваниями, а также повышенной частотой нарушения противоопухолевой защиты [2–4].

Иммуносупрессия, или *иммунодепрессия* — угнетение иммунитета различной природы, бывает физиологической (необходимой в определенных ситуациях для организма), патологической (различные заболевания) и искусственной, вызываемой внешним воздействием и приемом иммуносупрессивных препаратов, ионизирующими излучениями и др. [1–4].

Эти термины привносились в биологию и медицину по мере познания иммунитета и выявления закономерностей иммунного ответа на те или иные причины — от ситуационных реакций до формирования устойчивого синдрома. По-видимому, каждый из них отражает суть происходящих процессов, поскольку данные термины стали общепринятыми и не оспариваются в научных описаниях многие десятилетия.

Журнал «ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии» приглашает специалистов различных направлений принять участие в наполнении редакционного портфеля рукописями по проблеме иммуносупрессивных — иммунодефицитных состояний в области иммунологии, молекулярной биологии, радиологии, онкологии и других специальностей.

Введение в проблему. Иммунодефициты (ИД) — группа заболеваний человека, развитие которых связано с количественными и/или функциональными изменениями различных механизмов, вовлеченных как во врожденный, так и в адаптивный иммунный ответ [1]. С точки зрения этиологии и патогенеза данных заболеваний в настоящее время выделяют первичные и вторичные иммунодефициты. *Первичные иммунодефициты (ПИД)* — это генетически детерминированные заболевания, обусловленные нарушением сложного каскада реакций, необходимых для элиминации чужеродных агентов и развития адекватных воспалительных реакций [5]. Отличительной особенностью *вторичных иммунодефицитов (ВИД)* является их приобретенный характер на любом из этапов онтогенеза, связанных с нарушением иммунного ответа под влиянием различных внешних и внутренних факторов [6]. Следствием длительной неконтролируемой иммуносупрессии являются тяжело протекающие бактериальные, вирусные и грибковые инфекции, аутоиммунные заболевания и повышение риска развития злокачественных новообразований.

С появлением передовых генетических технологий иммунология как отрасль медицины шагнула далеко вперед. В настоящее время описано более 485 ПИД, вызываемых наследственными дефектами одного или нескольких компонентов иммунной системы, и их число неуклонно растет (рис. 1) [7–9].

Кроме этого, расширилось понимание природы и особенностей клинического течения иммунодефицитных состояний, что имеет решающее значение в подходе специалистов к диагностике и лечению данных заболеваний, и, следовательно, улучшению качества жизни пациентов.

Распространенность иммунодефицитов. В данный момент не существует точных сведений о распространенности всех иммунодефицитных состояний в человеческой популяции. Известно, что более 6 млн человек страдают от ПИД, среди которых от 70 до 90% остаются недиагностированными ввиду широкого спектра клинических проявлений

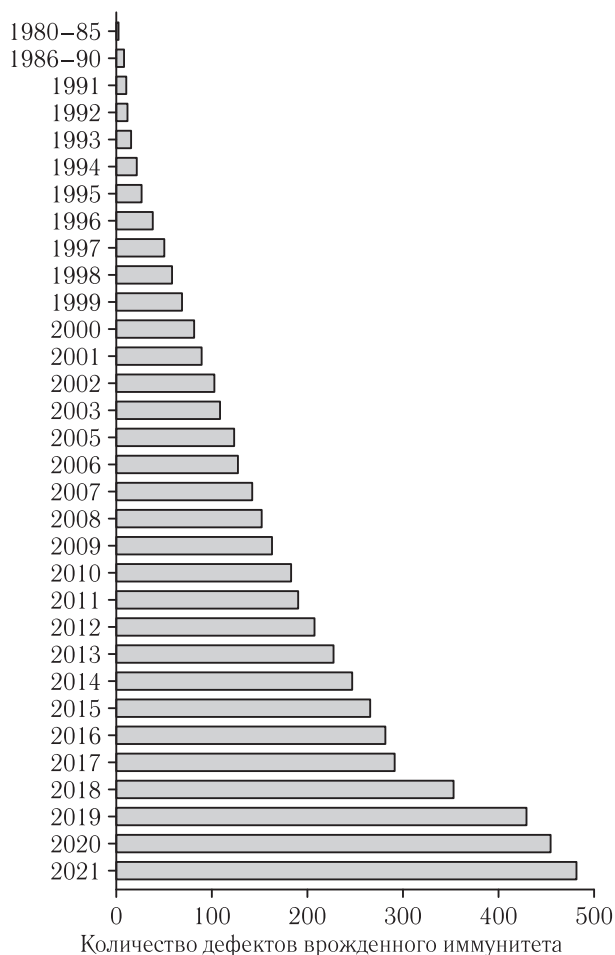


Рис. 1. Прогресс в области изучения дефектов иммунной системы за 1980–2021 гг.

Fig. 1. Progress in the study of primary immune deficiency diseases in 1980–2021

[10]. Предположительно 1 из 10 000 человек во всем мире имеет ПИД, и это число, вероятно, занижено [9, 11]. Распространенность ПИД сильно варьируется от страны к стране и выше среднего показателя в некоторых из них. Например, по оценкам, во Франции общая распространенность ПИД составляет 4,4 случая на 100 тыс. чел. [11].

Распространенность ПИД зависит от конкретной патологии иммунной системы. Так, селективный дефицит IgA встречается достаточно часто (от 1 на 223 до 1 на 1000 чел.), а другие иммунодефициты, такие как тяжелый комбинированный иммунодефицит, диагностируется значительно реже (1 на 58 000 чел.) [12, 13].

По некоторым данным, наиболее распространенной формой первичного иммунодефицита является общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН), манифестация которой происходит в возрасте от 20 до 40 лет [14]. J. S. Selenius и соавт. сообщили о частоте встре-

чаемости ОВИН, равной 5,5 на 100 тыс. чел. в Финляндии, и предположили, что различия в показателе выявляемости между странами — следствие медленного медицинского прогресса и недостаточного качества оказания медицинской помощи. В развивающихся странах обычно сообщают о низких показателях распространенности ОВИН — менее 0,5 на 100 тыс. чел [15].

Клиническая картина ПИД разворачивается у 70% пациентов в возрасте до 20 лет, поскольку передача заболевания часто связана с X-хромосомой, 60% составляют мужчины. При этом общая частота симптоматического заболевания составляет около 1:280 человек [16, 17].

В настоящий момент не существует точных данных о частоте встречаемости ВИД. Однако полиэтиологичность, пожизненность или транзиторность течения данных состояний позволяют сделать предположение об их широкой распространенности в популяции с тенденцией к увеличению частоты новых случаев.

Классификация иммунодефицитных состояний.

Комитетом экспертов Международного союза иммунологических обществ (IUIS) в 2022 г. была предложена обновленная версия классификации ПИД, основанная на видах врожденных дефектов иммунной системы [9]. В настоящее время она включает 9 больших групп ПИД или 10 с учетом фенотипов в зависимости от основного иммунного нарушения или преобладающего симптома:

- комбинированные иммунодефициты, затрагивающие клеточный и гуморальный иммунитет;
- комбинированные иммунодефициты с сопутствующими или синдромальными признаками;
- преимущественный дефицит антител;
- болезни иммунной дисрегуляции;
- врожденные дефекты фагоцитов (количества или функции);
- дефекты внутреннего и врожденного иммунитета;
- аутовоспалительные заболевания;
- дефицит комплемента;
- недостаточность костного мозга;
- фенотипы врожденных ошибок иммунитета.

Фенотипы определяются как клинический ненаследуемый фенотип у индивидуума под индукцией окружающей среды, который идентичен генетически детерминированному фенотипу другого человека. Они подразделяются на два типа: связанные с соматическими мутациями и связанные с аутоантителами [18].

На сегодняшний день нет единой общепризнанной классификации ВИД. Тем не менее можно выделить эндогенные и экзогенные ИД. К первым относят возрастные иммунодефициты, нарушения, связанные со стрессовым воздействием. Ко вторым — иммунодефициты, ассоциированные с недостаточностью питания, воздействием ионизирующей радиации, инфекционного происхождения и др. [19, 20].

Также ИД разделяют на обратимые и необратимые. Примером обратимого иммунодефицита может быть голодание или временный дефицит в диете жизненно важных компонентов, необходимых для обеспечения активной работы постоянно пролиферирующих клеток иммунной системы. Не исключается и комбинация факторов, приводящих к ВИД, взаимно дополняющих и усугубляющих состояние организма.

В отечественной литературе выделяют следующие варианты ВИД [2, 5]:

— индуцированный — развивается в результате воздействия конкретных причин (ионизирующее излучение, применение цитостатиков, стресс и др.) или вторично по отношению к основному заболеванию (онкопатология, сахарный диабет, инфекции и др.);

— спонтанный — характеризуется отсутствием явной причины, вызывающей нарушения в иммунной системе;

— СПИД (ВИЧ-инфекция).

Особенности диагностики иммунодефицитов.

Тщательный сбор анамнеза и всесторонний медицинский осмотр имеют решающее значение для диагностики ПИД. К признакам, позволяющим заподозрить у пациента ИД, относятся: рецидивирующие инфекции, наличие отягощенной наследственности, отставание в росте и развитии, а также наличие или отсутствие периферической лимфаденопатии [6]. В таких случаях важно исключить причины ВИД, таких как прием лекарств, ВИЧ, недоедание и др. При дифференциальной диагностике следует учитывать и другие состояния, предрасполагающие к развитию рецидивирующих инфекций (табл. 1) [21].

Лабораторная диагностика у пациентов с подозрением на ПИД заключается в трехуровневом подходе, начиная с применения скрининговых методов и заканчивая окончательными диагностическими и молекулярными тестами. В обязательный перечень обследований также должны входить и более доступные исследования: клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной форму-

лы, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивный белок (СРБ). Применение дуплексного TREC/KREC анализа успешно используется для скрининга врожденных ИД, таких как тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИД), АТМ, WAS, синдром делеции 22q11.2 или синдром Ди Джорджи, трисомия по 21-й хромосоме [22].

Таблица 1
Десять предупреждающих признаков первичного иммунодефицита (Modell J., 2017) [21]

Table 1
Ten warning signs of primary immunodeficiency (Modell J., 2017) [21]

Предупреждающие знаки у детей
1. ≥4 новых отита в течение 1 года
2. ≥2 тяжелых инфекций носовых пазух в течение 1 года
3. ≥2 месяцев антибиотикотерапии с небольшим эффектом
4. ≥2 случаев пневмонии в течение 1 года
5. Низкие прибавки роста и массы тела
6. Рецидивирующие глубокие абсцессы кожи или органов
7. Персистирующий кандидоз полости рта (в возрасте старше 1 года) или грибковая инфекция кожных покровов
8. Необходимость внутривенного введения антибиотиков для устранения инфекций
9. ≥2 глубоких инфекций, включая септицемию
10. Семейный анамнез ПИД
Предупреждающие знаки у взрослых
1. ≥2 новых отита в течение 1 года
2. ≥2 новых инфекций носовых пазух в течение 1 года при отсутствии аллергии
3. 1 пневмония в год в течение >1 года
4. Хроническая диарея с потерей веса
5. Рецидивирующие вирусные инфекции (ОРВИ, герпес, бородавки, кондиломы)
6. Повторяющаяся потребность во внутривенном введении антибиотиков для лечения инфекций
7. Рецидивирующие глубокие абсцессы кожи или внутренних органов
8. Персистирующий кандидоз или грибковая инфекция на коже или другой локализации
9. Инфицирование обычно непатогенными туберкулезными бактериями
10. Семейный анамнез ПИД

Первый уровень лабораторного исследования включает скрининговые тесты, перечень которых может варьироваться в зависимости от искомых дефектов клеточного и гуморального звена иммунитета. К таким исследованиям относят: клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, концентрация иммуноглобулинов (классов G, A, M и E), оценка пред/постиммунизационных титров антител, фенотипирование Т- и NK/NKT-клеток, НСТ-

тест, диагностика компонентов комплемента и др. Следует отметить, что на результаты исследований могут повлиять различные факторы, такие как возраст или хранение образцов. Например, тест на изогемагглютинины может быть недостаточно достоверен до 6-месячного возраста, исследование пролиферации лимфоцитов в ответ на антигенную стимуляцию могут дать неверный результат у детей до года. Следовательно, результаты теста всегда следует сравнивать с референсными значениями, соответствующими возрасту. Низкий уровень комплемента в сыворотке крови может быть следствием наличия проблем с обработкой образцов и задержкой проведения анализа [23].

Тесты второго уровня проводятся на основе клинической картины и результатов скрининговых анализов. На данном этапе проводятся следующие исследования: фенотипирование В-клеток и фагоцитов, расширенное фенотипирование Т-, NK/NKT-клеток, определение подклассов IgG, оценка экспрессии молекул адгезии, маннан-связывающая активность лектина и др. Следует отметить, что некоторые из этих тестов проводятся в специализированных исследовательских лабораториях и могут иметь ограниченную доступность [9].

Третий уровень диагностики относится к заключительному этапу, позволяющему установить точную молекулярную этиологию заболевания. На этом этапе возможно лабораторное определение количественных и структурных аномалий хромосом, проведение флуоресцентной гибридизации *in situ*, секвенирования генома и др. Технология секвенирования нового поколения (NGS) позволяет «прочитать» одновременно сразу несколько участков генома, что является ее главным отличием от более ранних методов этого направления [24, 25].

Несмотря на все разнообразие методов лабораторной диагностики ПИД, в некоторых случаях она может быть затруднена по нескольким причинам [6]:

- поскольку ПИД встречаются редко, специалист должен быть хорошо осведомлен о данных состояниях;

- пациенты с одним и тем же ПИД могут иметь различные проявления заболевания;

- пациенты с дефектом одного и того же гена могут иметь разные симптомы;

- скрининговые тесты неспецифичны;

- результат скринингового теста в рамках референсных значений не исключает наличие ПИД;

- некоторые диагностические лабораторные тесты используются только в специализированных лабораториях и в силу многих обстоятельств могут быть недоступны.

Вторичные иммунодефициты (ВИД). Развитие вторичной иммуносупрессии у человека с изначально нормальной иммунной системой может быть обусловлено такими факторами, как воздействие инфекционных возбудителей, применение некоторых лекарственных препаратов, нарушение обмена веществ и ухудшение условий окружающей среды (табл. 2) [19, 20, 26].

Таблица 2

Причины развития вторичных иммунодефицитных состояний [19]

Table 2

Causes of secondary immunodeficiency disorders [19]

Причины	Способствующие факторы
Возраст	Недоношенность Младенчество Пожилой возраст
Лекарственная терапия	Иммунодепрессанты Глюкокортикостероиды
Различные вмешательства	Спленэктомия Анестезия Трансплантация костного мозга
Инфекции	ВИЧ-инфекция/СПИД Цитомегаловирус Вирус Эпштейна–Барр Транзиторно при других инфекциях
Изменения метаболизма	Сахарный диабет Уремия
Дефекты питания	Недоедание Дефицит цинка Дефицит витаминов/минералов
Потеря белка	Нефротический синдром Энтеропатия с потерей белка Алкогольный цирроз
Наследственная предрасположенность	Хромосомные аномалии Серповидноклеточная анемия
Другие	Системная красная волчанка Ожоги Онкология Лучевая терапия

Для ВИД характерно изменение спектра и характера течения инфекционных патологий и осложнений, возникновение оппортунистических заболеваний, проявления которых зависят от выраженности внешнего воздействия и восприимчивости хозяина, при этом восстановление иммунитета обычно достигается при лечении основной причины болезни или элиминации возбудителя.

Ведение пациента со вторичным иммунодефицитом должно быть сосредоточено на улучшении первичного состояния и, по возможности, на устранении неблагоприятного фактора окружающей среды.

Рассмотрим основные причины развития ВИД.

Возраст. Известно, что новорожденные имеют повышенную восприимчивость инфекциям различной природы и сепсису по сравнению с детьми более старшего возраста. Существует обратная связь между восприимчивостью к инфекциям и возрастом недоношенности [27]. Чувствительность к внешним воздействиям у новорожденных реализуется на органном и клеточном уровнях. Во-первых, несостоятельность защитных функций у новорожденных можно объяснить относительной незрелостью вторичных лимфоидных органов, в том числе лимфоидной ткани, связанной со слизистой оболочкой желудочно-кишечного и респираторного трактов. Во-вторых, в раннем возрасте в лимфоидной ткани наблюдается ограниченное содержание В-клеток маргинальной зоны и экспрессии ими CD21, что влияет на формирование специфического иммунного ответа. Недоношенные дети особенно уязвимы к инфекциям из-за отсутствия трансплacentарного переноса IgG до 32 недель гестационного возраста. Другие особенности, описанные в этом раннем возрасте, связаны с механизмами врожденного иммунитета, такими как: уменьшение запаса нейтрофилов; снижение функций нейтрофилов *in vitro*; способность создавать нейтрофильные внеклеточные ловушки; снижение активности естественных NK-клеток; недостаточная передача сигналов Toll-подобных рецепторов; снижение продукции цитокинов и компонентов комплемента [28].

Пожилые люди в большей степени предрасположены к возникновению злокачественных новообразований и частым инфекционным процессам, что отражает снижение иммунной защиты, особенно в клеточном компартменте [29]. В этой популяции было продемонстрировано снижение проявлений кожных реакций гиперчувствительности замедленного типа и пролиферативных ответов лимфоцитов на митогены. Это относительное нарушение иммунного ответа было связано с развитием олигоклональности Т-клеток вместе с ограниченной способностью тимуса генерировать наивные Т-клетки и, следовательно, снижением ответов на новые антигены [30]. Пожилой возраст также связан с ограниченным разнообразием В-клеток и неполноценным ответом на вакцина-

цию. Вместе с тем с возрастом наблюдается увеличение общего количества В-клеток памяти и повышение общего уровня IgG. Нарушения врожденного иммунитета связаны с повышенным разрушением барьеров кожи и слизистых оболочек, замедлением процессов заживления, вызванных метаболическими и эндокринными изменениями, связанными со старением. У пожилых людей наблюдается снижение выработки гемопоэтических факторов роста, что приводит к угнетению способности повышать выработку и функцию макрофагов и нейтрофилов. Некоторые пациенты могут быть подвержены более высокому риску инфекций в случае недоедания или наличия хронического воспаления, вызванного аутоиммунным ответом или персистирующими инфекциями [31].

Недоедание может быть результатом ограниченного доступа к источникам пищи и длительно протекающих заболеваний, приводящих к кахексии, изнуряющему синдрому, избыточной потере полезных веществ и белково-энергетической недостаточности — наиболее распространенной причины ИД [32]. Тяжесть гипопротенемии пропорционально влияет на продукцию и функцию Т-клеток, однако иммунитет пациентов с выраженным истощением способен адекватно отвечать на вакцинацию выработкой специфических антител в течение относительно длительного периода времени. Дефицит микронутриентов — цинка, витамина С — способствует повышенной восприимчивости к инфекциям за счет ослабления барьера слизистой оболочки [33], витамина D — негативному влиянию на активность макрофагов против внутриклеточных патогенов, особенно в отношении *Mycobacterium tuberculosis* [34].

Метаболические нарушения, влияющие на клетки, участвующие в иммунном ответе. У пациентов, страдающих сахарным диабетом, часто выявляют дефекты фагоцитоза и хемотаксиса макрофагов *in vitro*, анергию Т-клеток, низкий лимфолиферативный ответ на митогены, вызванный хроническим воздействием гипергликемии [35]. У таких пациентов чаще развиваются трофические язвы, вирусные, бактериальные и грибковые инфекционные поражения внутренних органов за счет нарушения метаболизма глюкозы, изменения трофики тканей и повышения восприимчивости к инфекциям [26].

У пациентов с уремией наблюдается повышенная частота и тяжесть инфекций по сравнению с общей популяцией. Даже если принять во внимание возрастные, половые, расовые различия и наличие сахарного

диабета, смертность в связи с сепсисом у пациентов, находящихся на диализе, выше в 100–300 раз [36]. Необходимость процедур диализа и использование сосудистых устройств являются независимыми факторами риска инвазивных инфекций. У этих пациентов описаны множественные дефекты врожденного и адаптивного иммунитета: иммунная гипореактивность на фоне хронической активации иммунитета, сниженная способность выработки антител, дефектный хемотаксис фагоцитов и недостаточная микробцидная активность *in vitro* [37].

Врожденные заболевания. У пациентов с генетическими заболеваниями, не являющихся ПИД, недостаточно изучены механизмы развития иммунологических нарушений. Влияние на иммунную систему аномалии числа хромосом, как правило, опосредованное, через развитие метаболической и клеточной дисфункции, например, недостаточной экспрессии молекул адгезии или дефектов в механизме репарации ДНК. Например, у пациентов с трисомией по хромосоме 21 (синдром Дауна) повышенная частота нетяжелых частых инфекций (кожные абсцессы, периодонтиты и инфекции верхних дыхательных путей) связана с дефектами хемотаксиса и фагоцитоза *in vitro* нейтрофилов [38], а у пациентов с полным или частичным отсутствием второй X-хромосомы (синдром Тернера) частые инфекции дыхательных путей являются следствием гипогаммаглобулинемии [26]. У пациентов с муковисцидозом в связи с нарушениями механизмов врожденного иммунитета и повышенной вязкостью слизистого секрета наблюдается особая восприимчивость к синуситам и пневмониям, вызванных синегнойной палочкой [39].

Противовоспалительная, иммуномодулирующая и иммуносупрессивная терапии. Неблагоприятное влияние кортикостероидов, ингибиторов кальциневрина и цитостатических препаратов заключается в ослаблении клеточного иммунного ответа и, как следствие, увеличении восприимчивости к грибковым и вирусным инфекциям.

Глюкокортикостероиды (ГКС) хорошо известны своим разнообразным применением как в общей, так и в специализированной медицине ввиду своей высокой противовоспалительной активности. Диапазон активности различных молекул этой группы и способы их введения разнообразны, каждый из них предназначен для разных применений. Общими последствиями использования ГКС являются снижение продукции цитокинов (IL-1, IL-6 и TNF) и нарушение хемотаксиса лейкоцитов, кле-

точной адгезии, фагоцитоза и анергия лимфоцитов. Лимфопения возникает в результате проапоптотической активности и ингибирования IL-2-опосредованных пролиферативных ответов. Отмечено, что применение ГКС в больших дозах обратимо подавляет реакции антител и гиперчувствительности замедленного типа [40]. Примером последствий применения ГКС является кандидоз полости рта как осложнение действия ингаляционных стероидов.

Ингибиторы кальциневрина связывают цитоплазматические белки из семейства иммуофилинов и ингибируют их взаимодействие с кальциевым каналом, что необходимо для активации транскрипции IL-2 и функции Т-клеток в целом. Преимущество этих препаратов перед кортикостероидами и цитостатиками заключается в сохранении функций макрофагов и нейтрофилов, что снижает спектр восприимчивости к инфекциям. Однако эти препараты вызывают более частые инфекции дыхательных путей и кожи, обычно вирусного происхождения. Наиболее частыми побочными эффектами ингибиторов кальциневрина являются артериальная гипертензия и почечная дисфункция; менее распространенным, но более серьезным проявлением осложнений — увеличение частоты лимфопролиферативных заболеваний и неоплазий кожи [41].

Цитостатические препараты, используемые для контроля и лечения неопластических процессов, способны нарушать синтез ДНК, останавливая клеточный цикл и индуцируя апоптоз. Вместе с этим они ингибируют пролиферацию Т- и В-клеток и, следовательно, любые новые иммунные реакции [41]. Кроме того, в зависимости от используемой дозы они подавляют клеточный и гуморальный ответы, возникающие в результате предшествующей сенсibilизации. Основным ограничением использования цитостатиков является их токсичность в отношении других кроветворных и негематопоэтических клеток с развитием цитопении, отрицательное воздействие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и ухудшение состояния кожи [40, 41].

В настоящее время нашли активное применение такие лекарственные препараты, как моноклональные антитела и конкурентные ингибиторы связывания с рецептором. Анти-CD20 моноклональные антитела (ритуксимаб, офатумумаб, окрелизумаб и др.) и ингибиторы TNF являются одними из наиболее часто используемых биологических агентов. Ритуксимаб был первым препаратом этой группы, разработанным для клинического применения.

Он показан для лечения аутоиммунных заболеваний и лимфоидных злокачественных новообразований. В нескольких исследованиях сообщалось о гипогаммаглобулинемии и повышенном риске инфекций, связанных с применением ритуксимаба [42]. На этом фоне наличие злокачественных новообразований и использование других противоопухолевых методов лечения могут способствовать увеличению частоты инфекций [43].

Основной проблемой, связанной с использованием моноклональных антител и антагонистов рецептора TNF, при воспалительных заболеваниях кишечника, ревматоидном артрите, анкилозирующем спондилоартрите является центральная роль TNF в антимикобактериальном иммунитете [44].

Также существуют другие лекарственные средства, которые связаны с вредными эффектами на иммунную систему, однако их негативное воздействие не обусловлено фармакологической активностью молекулы (например, противоэпилептические препараты — фенитоин, карбамазепин, левитирацетам — могут вызывать дефицит антител) [45].

Хирургические вмешательства и травмы.

Хирургическое вмешательство и травма приводят к нарушению целостности кожных барьеров, что провоцирует воспалительную реакцию, способствующую заживлению и местной микробицидной активности. При этом степень воспалительных реакций напрямую зависит от масштабов хирургического дефекта.

В данной ситуации Toll-подобные рецепторы играют центральную роль в активации иммунных клеток, что приводит к высвобождению воспалительных цитокинов, таких как IL-6 и TNF [46, 47]. Воспалительная реакция, наблюдаемая у пациентов с тяжелой травмой, развивается постепенно: утрата эпителиальных барьеров, вазодилатация и повышение сосудистой проницаемости, клеточная активация и усиление адгезии к эндотелию, нейроэндокринная стрессовая реакция. В то же время у пациентов с травмами наблюдается относительная иммуносупрессия из-за неспецифической активации клеток, приводящей к анергическому иммунному состоянию, и вследствие повышения уровня кортизола.

Особого внимания заслуживают пациенты, перенесшие спленэктомию, поскольку они наиболее восприимчивы к инфекциям, вызванным инкапсулированными бактериями, такими как *Streptococcus pneumoniae* [48].

Воздействие некоторых факторов окружающей среды, которые способны вызвать вто-

ричный иммунодефицит, весьма разнообразно, остается предметом фундаментальных и прикладных исследований. К наиболее распространенным факторам относятся загрязнение окружающей среды, ионизирующее и СВЧ-излучение, острые и хронические отравления, хронический стресс, переутомление и некоторые другие [49]. Общей их чертой является комплексное негативное воздействие на все системы организма, в том числе и на иммунную систему. Люди, проживающие или работающие в условиях загрязненной окружающей среды, чаще болеют различными инфекционными заболеваниями и чаще страдают онкологическими болезнями. Очевидно, что такое повышение заболеваемости у этой категории людей связано со снижением активности иммунной системы.

К факторам окружающей среды с известным влиянием на иммунитет человека можно отнести длительное и избыточное воздействие ультрафиолетовых лучей, которое связывают со снижением противоинфекционного иммунитета, а также с повышенным риском развития злокачественных новообразований. Эксперименты с космическим излучением на животных, подобные тем, которые испытывают люди во время длительных космических полетов, продемонстрировали ослабление Т-клеточного иммунитета и реактивацию латентных вирусных инфекций [49].

Хроническая гипоксия в высокогорных местах также может влиять на иммунитет, вызывая физический и психический стресс с нарушением регуляции кортико-симпато-адреналовой системы и повышением уровня кортизола [50].

Кроме того, такие факторы, как ионизирующее излучение, оказывают избирательное ингибирующее действие на иммунитет, связанное с угнетением системы кроветворения. Иммуносупрессивный эффект ионизирующего излучения влияет на все линии клеток крови, истощая костный мозг и вызывая цитопению, в то время как гуморальный ответ и фагоцитоз считаются радиорезистентными. Общая схема основных механизмов лучевых поражений органов и систем, включая иммунную, приведена на рис. 2 [51].

Необходимо отметить влияние малых доз радиации, основные исследования которых были начаты еще в начале XX в., продолжены в 1940–60-х годах по мере использования обедненного урана (ОУ), испытания ядерного оружия, изучения последствий аварии на Чернобыльской АЭС, создания крупных научно-исследовательских программ [52]. Остаются

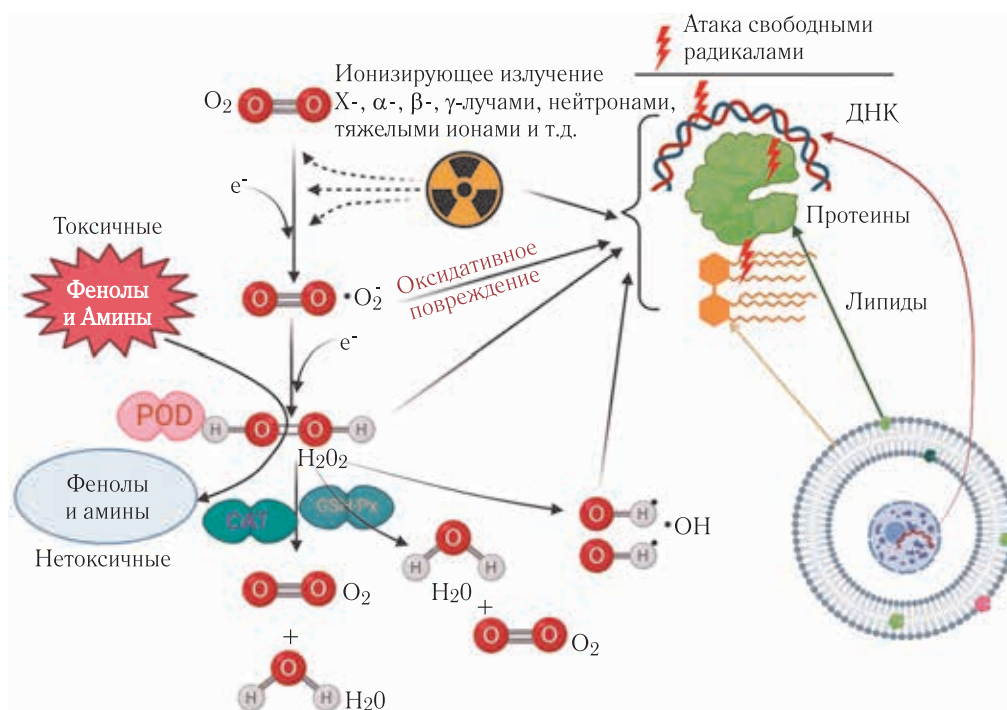


Рис. 2. Процесс активного метаболизма кислорода в клетках при облучении

Примечание: выработка активных форм кислорода (АФК), перекиси водорода (H_2O_2), гидроксильных радикалов ($\cdot OH$) могут быть следствием воздействия ионизирующего излучения [51]. CAT — каталаза, GSH-Px — глутатионпероксидаза

Fig. 2. The process of active oxygen metabolism in cells by irradiation. Reactive oxygen species (ROS), hydrogen peroxide (H_2O_2), hydroxyl radical ($\cdot OH$) can be produced by ionizing radiation

Note: These substances can not only attack the cell membrane and organelles, but can also destroy proteins, membrane phospholipids and nucleic acids, resulting in cell death or apoptosis

спорными многие вопросы, в том числе влияния ОУ на человека, что связано с широким применением для бронезащиты, снарядов и бомб [53]. Обедненный уран — это радиоактивный изотоп U-238 и U-236, который в два раза плотнее свинца и способен воспламеняться при ударе об металл. Он, помимо радиоактивного излучения, при распаде высвобождает тяжелые металлы, такие как плутоний, чье воздействие на человека особо пагубно. При взрыве снаряда, бомбы, ракеты в окружающую среду попадают мельчайшие частицы урановой пыли, которая впоследствии разносится ветром на большую площадь. Она попадает в легкие человека при дыхании, остается на коже после контакта с загрязненной вещью, оседает в почву, вымывается водой, поступает в растения и включается в пищевую циркуляцию животных и человека. Период полураспада составляет 4,5 миллиарда лет. Основной источник внешнего облучения — прямой контакт с боеприпасами из ОУ или их фрагментами, проживание и передвижения в районах, загрязненных ОУ. Дополнительную опасность несет внутреннее облучение в результате вдыхания мелких аэрозолей ОУ, возникающих при пожарах или ударе бое-

припаса в цель. ОУ применяется в качестве сердечников для бронебойных снарядов, в составе современной танковой брони, для радиационной защиты, при бурении нефтяных скважин, в роли балластной массы в аэрокосмической отрасли. Так, в ходе операции «Буря в пустыне» (1991 г.) сухопутные войска США израсходовали 9552 танковых и 1,7 млн малокалиберных снарядов, содержащих ОУ, оставив на земле Ирака и Кувейта свыше 200 т. ОУ [53].

После взрыва снаряда около 70% ОУ превращается в пыль с частицами не больше 5 мкм, в связи с чем наибольшему риску внешнего облучения подвергаются лица, занятые расчисткой территорий, из-за прямого и длительного контакта с осколками боеприпасов, содержащих ОУ [54].

Сформировалось два противоположных направления отстаивания взглядов — безопасность обедненного урана (точка зрения для большинства промышленников и пользователей военной техники) и его опасность в период и после проведения боевых операций (сюда входят пострадавшие, экологи и медики) [52–55]. Несмотря на малую радиоактивность, при попадании нерастворимых токсичных наночастиц в дыхательные пути человека их

накопление и долговременное пребывание в тканях вызывают опасность для здоровья. Излучение медленно, но длительно действует на иммунную, эндокринную, нервную системы, приводя к формированию злокачественных новообразований. Имеются сообщения о заболеваниях лейкемией и другими онкологическими заболеваниями у военнослужащих, воевавших в Персидском заливе (частота развития опухолей составила 33%), о случаях рождения детей с ограниченными возможностями в семьях ветеранов и у населения, пострадавшего от обстрела и бомбардировок территорий. Во время серии вооруженных конфликтов в 1991–2001 гг. на территории бывшей Югославии боеприпасы применялись в авиационном варианте, бомбардировкам подверглись обширные площади, радиоактивная пыль была разнесена ветром по всем Балканам, загрязнив почву, воздух, растения и животных. Практически у каждого четвертого жителя региона наблюдали неспецифические симптомы: головную боль, слабость, проблемы с памятью, боли в мышцах и суставах, диарею, диспепсические расстройства. Принимая во внимание токсичность урановой пыли и аэрозолей, образующихся при взрывах, можно предполагать, что причиной возрастания перечисленных патологических отклонений является накопление нерастворимых частиц в организме человека.

В 1999 г. вышла 82-я публикация Международной комиссии по радиологической защите «Анализ окружающей среды после конфликта». В ней приведены методы оценки возможных доз внешнего облучения пострадавших территориях, результаты которых не превышают безопасных показателей, допустимых по современным нормам радиационной безопасности. Результаты были аналогичны данным выполненных ранее расчетов при использовании максимальных допущений [53, 55].

Инфекционные болезни. На сегодняшний день существует достаточно обширный перечень возбудителей болезней, воздействие которых приводит к развитию транзиторных или хронических иммунодефицитных состояний. К таким инфекционным возбудителям относят: ВИЧ, герпесвирусы (ЦМВ, ВЭБ), грипп, малярию, парвовирус В19, туберкулез, и это лишь небольшая их часть [56]. Некоторые из них способны перестраивать эффекторные иммунные реакции или истощать их, приводя к развитию вторичных инфекций, вызываемыми патогенной или условно-патогенной микрофлорой. Другие владеют свойствами ускользания

от клеток иммунной системы, длительно персистируя в организме хозяина.

ВИЧ-инфекция. ВИЧ-инфекцию можно по праву назвать одним из самых распространенных вирус-ассоциированных иммунодефицитов на планете. На конец 2022 г. общемировое число людей, живущих с ВИЧ, достигло 39 млн человек, с начала эпидемии ВИЧ инфицировались более 85,6 млн человек, ежегодно последствия этого вирусного заболевания уносят жизни полумиллиона людей (630 тыс. в 2021 г.) (<https://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet>).

На протяжении всего периода времени наблюдения изменялись характер эпидемического процесса и наиболее уязвимые группы населения для распространения и поражения ВИЧ-инфекцией. Если в конце XX — начале XXI в. такой группой были потребители инъекционных наркотиков, то в настоящее время наблюдается выход заболевания за пределы неблагополучных в социально-адаптированные слои населения [57, 58]. По предварительным данным 14% людей во всем мире, имеющих ВИЧ-положительный статус, все еще не знают о своем диагнозе, и это создает предпосылки к их позднему выявлению, на стадии развития вторичных и оппортунистических заболеваний.

Характерная особенность ВИЧ-инфекции на современном этапе — мультиморбидность ее развития и клинических проявлений, неуклонное прогрессирование без АРТ. Известно, что пациенты с ВИЧ чаще имеют в анамнезе сопутствующие заболевания печени, а также повышенную предрасположенность к инфицированию вирусными гепатитами. Ввиду особенностей жизненной ситуации и социального окружения они могут быть склонны к употреблению различных психоактивных веществ, тем самым усиливая риски развития иммуносупрессии с присоединением оппортунистических инфекций. Системное воздействие ВИЧ приводит к хроническому воспалению и как следствие поражениям головного мозга, сердечно-сосудистой системы, почек и других органов. И наконец, применяемые препараты для лечения ВИЧ также оказывают нежелательные эффекты на организм, потенцируя развитие метаболических изменений, неврологических нарушений и др. [59].

Благодаря достижениям в области лечения и внедрению АРТ ВИЧ-инфекция стала контролируемым заболеванием, однако сохраняющееся хроническое воспаление может предрасполагать к раннему развитию злокачественных новообразований, обменным нарушениям и сосудистым забо-

леваниям. В отсутствие терапии ВИЧ прогрессирует до поздней стадии заболевания (СПИД), которое характеризуется глубокой лимфопенией и восприимчивостью к инфекциям, вызываемым условно-патогенными микроорганизмами [60].

Особенности иммунопатогенеза ВИЧ-инфекции. Попадая в организм, ВИЧ циркулирует во внутренних жидкостях в виде РНК-содержащего вириона. Он поражает клетки, на поверхности которых экспрессируется рецептор CD4, необходимый для прикрепления вируса. К таким клеткам относятся: Т-лимфоциты, дендритные клетки (ДК), клетки микроглии и другие клетки нервной системы, макрофаги, мегакарициты, моноциты, эозинофилы, эпителиальные клетки кишечника, клетки Лангерганса [61].

Жизненный цикл ВИЧ начинается со связывания белка вируса gp120 с клеточным рецептором CD4 и хемокиновыми рецепторами клетки-мишени (CCR5 или CXCR4). Инфицированные клетки мигрируют в лимфатические узлы, где происходит первоначальная репликация вируса и заражение близлежащих CD4-Т-клеток. Уже во время острой ВИЧ-инфекции наблюдается значительное истощение лимфоидной ткани кишечника [62].

ВИЧ вызывает Т-клеточную лимфопению посредством нескольких механизмов: ВИЧ-индуцированный апоптоз; вирусный цитопатический эффект; апоптоз, вызванный неспецифической иммунной активацией, и цитотоксичность ВИЧ-инфицированных клеток [63].

Прямое цитопатическое действие вируса выражается в непосредственном нарушении целостности мембраны клетки-мишени во время высвобождения новых копий вируса, проницаемости плазматической мембраны, накоплении неинтегрированной вирусной ДНК. Особенностью некоторых штаммов ВИЧ является способность к образованию синцитиев — гигантских конгломератов клеток, похожих на одну многоядерную структуру, формирующуюся путем адгезии инфицированных и неинфицированных CD4-Т-лимфоцитов [57, 61].

Включения цитотоксических реакций и активация CD8-Т-лимфоцитов также приводят к снижению количества CD4-Т-лимфоцитов.

ВИЧ-инфекция приводит к поражению ростков кроветворения, нарушая продукцию CD4-лимфоцитов. Это в большей степени связано с изменением микроокружения стволовых клеток и воздействием цитокинов, в результате чего нарушается нормальная пролиферация и дифференцировка клеток [61].

Тимус — орган, который играет важную роль в поддержании пула наивных Т-лимфоцитов и пополнении их запаса в условиях ускоренной гибели, также является мишенью для ВИЧ. При морфологическом исследовании тимуса у больных ВИЧ-инфекцией было обнаружено уменьшение количества тимоцитов и изменение общей структуры органа [62].

Уменьшение количества циркулирующих иммунокомпетентных клеток в кровеносном русле происходит в результате их перераспределения и ухода в периферические органы и ткани. Этот феномен связан с повышенной выработкой провоспалительных цитокинов в лимфатических узлах, что приводит к высвобождению молекул адгезии [васкулярные молекулы клеточной адгезии 1 (VCAM-1) и межклеточной адгезии (ICAM-1)]. Экспрессия CD4-клетками L-селектина (CD62L) дополнительно способствует миграции CD4-клеток в периферические лимфоидные органы [61].

Активация иммунной системы является особенно важным звеном в патогенезе ВИЧ-инфекции. Одной из наиболее очевидных причин нахождения иммунной системы в напряженном состоянии является пожизненная персистенция ВИЧ в организме. На сегодняшний день установлено, что непрерывающаяся репликация вируса в лимфоидной ткани кишечника приводит к микробной транслокации антигенов из просвета кишечника, которая активирует врожденный и адаптивный иммунный ответ. Это сопровождается увеличением уровня липополисахаридов (ЛПС) в сыворотке крови. Во время проведения АРТ уровни ЛПС снижаются, но не достигают нормальных значений [63, 64].

Вирусные белки, такие как *Env*, *Nef* и *Tat*, также могут быть причастны к запуску хронической иммунной активации. Известно, что экспрессия *Nef* ВИЧ-1 отдельно в Т-клетках приводит к их активации. Это, в свою очередь, создает идеальную среду для репликации ВИЧ и, таким образом, может способствовать усилению иммунной активации и апоптоза Т-клеток при хронической инфекции. Было показано, что дополнительная форма гибели клеток, называемая аутофагией, при которой органеллы секвестрируются и направляются к лизосомальным путям, индуцируется белком *Env* ВИЧ в неинфицированных Т-клетках [62].

В качестве возможного фактора поддержания иммунной активации была предложена потеря органом регуляторных CD4-Т-клеток. Активация CD8-Т-клеток, оцениваемая по экспрессии CD38,

и повышенная экспрессия маркера апоптоза PD-1 были идентифицированы как прогностические факторы прогрессирования заболевания, не зависящие от количества CD4-Т-клеток, но, вероятно, связанные с репликацией вируса [65, 66]. С активностью CD8-Т-клеток коррелирует и содержание сывороточного хемокина RANTES как маркера иммунной активации [67].

Результаты крупного исследования SMART продемонстрировали увеличение содержания в сыворотке крови у больных ВИЧ-инфекцией D-димера, IL-6 и СРБ, что указывает на связь между репликацией вируса, воспалением и риском прогрессирования инфекции [68].

Хемокины играют центральную роль в миграции и активации иммунных клеток. Известны по крайней мере 20 различных хемокиновых рецепторов и около 50 различных хемокинов, описанных как их лиганды. Хемокиновые рецепторы экспрессируются ДК и Т-клетками [69]. Предполагается, что незрелые ДК способствуют толерантности Т-клеток, тогда как регуляторные Т-клетки и зрелые ДК вызывают защитные Т-клеточные ответы. ВИЧ активирует ДК с последующей сенсibilизацией и пролиферацией Т-клеток, что, в свою очередь, обеспечивает вирус потенциальными клетками-мишенями для репликации.

ВИЧ-инфекцию связывают с преждевременным старением организма, которое затрагивает и иммунную систему. В процессе перестройки Т-клеточного рецептора во время созревания Т-клеток в тимусе в них сохраняется вырезанная ДНК Т-клеточного рецептора (Т-рецепторное эксцизионное кольцо, или TREС). Содержание TREС отражает как продукцию тимуса, так и предшествующие раунды пролиферации Т-клеток с накоплением «старых» Т-клеток. ВИЧ-инфекция приводит к сдвигу среднего «иммунологического возраста» Т-клеток периферической крови: содержание TREС в Т-клетках при ВИЧ-инфекции заметно снижается по сравнению с неинфицированным человеком. Укорочение теломеров во время клеточного деления служит еще одним маркером клеточного старения [62].

Другими известными последствиями иммунного «старения» при ВИЧ-инфекции, высвобождения воспалительных и провоспалительных цитокинов являются ранние остеопороз, атеросклероз и ВИЧ-деменция.

В данном разделе мы рассмотрели наиболее важные и изученные механизмы иммуносупрессии

при ВИЧ-инфекции. Очевидно, что они реализуются совместно, однако вопрос о том, какой из них является ведущим, все еще остается предметом исследований.

Синдром восстановления иммунитета при ВИЧ-инфекции. В настоящее время существуют четкие рекомендации о том, что АРТ показана всем ЛЖВ вне зависимости от количества CD4-лимфоцитов и вирусной нагрузки (ВН) ВИЧ в крови. Наиболее благоприятным временем для назначения лечения и улучшения прогноза для жизни пациента являются ранние стадии ВИЧ-инфекции в отсутствие оппортунистических и вторичных заболеваний. Однако по причине длительного отсутствия явных клинических проявлений ВИЧ-инфекции и сохраняющегося удовлетворительного самочувствия пациента болезнь нередко диагностируется в продвинутых стадиях, характеризующихся выраженной иммуносупрессией. В таких случаях начало АРТ на фоне дисрегуляции иммунной системы может сопровождаться риском развития синдрома восстановления иммунитета (СВИ) [70].

Синдром восстановления иммунитета (СВИ) [синдром восстановления иммунной системы (СВИС), синдром иммунной реконституции (СИР), воспалительный синдром восстановления иммунной системы (ВСВИС), Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS), Immune restoration disease (IRD), Immune reconstitution syndrome (IRS)] развивается у ВИЧ-инфицированных пациентов с выраженной иммуносупрессией, проявляется прогрессирующим ухудшением состояния, развитием новых или ранее пролеченных оппортунистических инфекций, вторичных и соматических заболеваний на фоне эффективной АРТ в течение первых трех месяцев лечения [71, 72].

Частота развития СВИ у пациентов, начавших АРТ, составляет 10–32% [73]. По некоторым данным частота развития туберкулез-ассоциированного СВИ может достигать 45–50% [74]. Такой широкий процентный диапазон отчасти связан со сложностями в диагностике данного состояния и наличия множества внешних факторов, влияющих на эффективность АРТ. К факторам, предрасполагающим к развитию СВИ, относят продвинутую стадию заболевания (4Б, 4В), выраженную иммуносупрессию (количество CD4-лимфоцитов в крови ниже 200 кл/мкл), высокую ВН ВИЧ в крови, наличие оппортунистических и СПИД-ассоциированных заболеваний, включая туберкулез, недостаточный интервал времени

между лечением оппортунистических инфекций, вторичных заболеваний и началом АРТ, мужской пол, отсутствие ранее проводимого лечения ВИЧ-инфекции («наивные» пациенты) [71].

Нельзя исключить возможность формирования СВИ на фоне более высокого содержания CD4-лимфоцитов, так как не только низкий уровень CD4-лимфоцитов, но и несовершенство функционального статуса иммунной системы у ВИЧ-инфицированных пациентов провоцирует манифестацию синдрома.

Иммунопатогенез синдрома до конца не ясен и требует дополнительных исследований. Предполагается, что триггерным фактором развития СВИ является дисрегуляция иммунного ответа на воздействие антигенных стимулов на фоне начала АРТ. Патофизиология процесса предполагает вовлечение нескольких факторов: восстановление числа иммунокомпетентных клеток и функциональное перераспределение лимфоцитов, дефект в регуляторной функции, изменения Тh-клеточного профиля, высокий уровень РНК ВИЧ, а также генетическая предрасположенность организма (рис. 3) [75].

Зарубежные авторы отмечают, что прогноз при развитии СВИ относительно благоприятный [78], чему способствуют несколько факторов:

- проведение углубленного обследования пациентов с целью выявления латентных и субклинических форм оппортунистических инфекций (ОИ) до начала АРТ;

- АРТ эффективна только в случае своевременного ее назначения до развития тяжелого иммунодефицитного состояния и после непосредственного лечения оппортунистических заболеваний;

- следует своевременно выявлять пациентов с высоким риском развития СВИ, определять оптимальное время назначения АРТ у пациентов с уже имеющимися ОИ;

- индивидуализированный подход к лечению ОИ у пациентов с СВИ: в случаях легкого течения синдрома — назначение нестероидных противовоспалительных препаратов, при более тяжелом течении — назначение ГКС.

Следует помнить, что при некорректном лечении ОИ сопутствующая гормональная терапия может

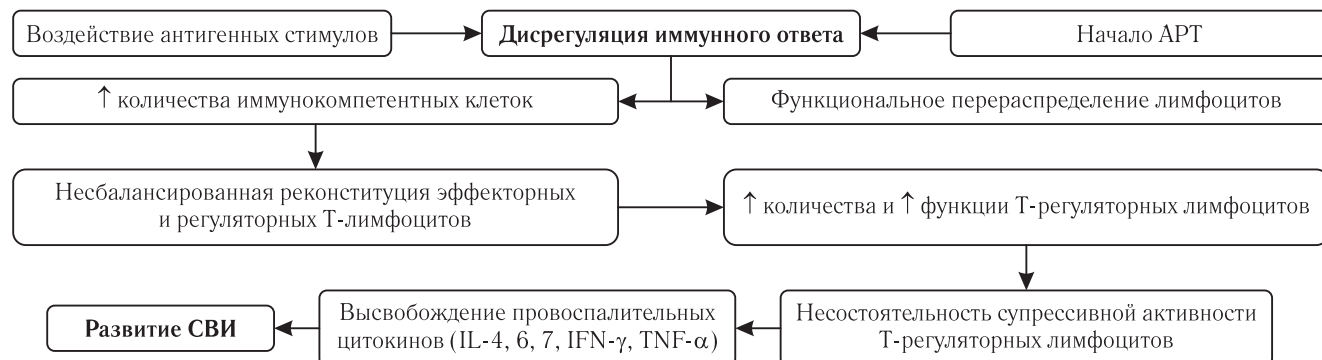


Рис. 3. Патогенез синдрома восстановления иммунитета
Fig. 3. The pathogenesis of immune reconstitution syndrome

Выделяют два основных клинических варианта СВИ:

- 1) демаскирующий тип (англ. *Unmasking*) — развитие новых оппортунистических или вторичных инфекций и заболеваний как воспалительный ответ на АРТ;

- 2) парадоксальный тип — обострение ранее диагностированного и пролеченного заболевания на фоне начала АРТ.

Не существует абсолютных диагностических критериев СВИ, что связано с полиэтиологичностью синдрома, нередко спровоцированного несколькими патогенетическими факторами. Ниже представлены критерии диагностики СВИ, разработанные Френчем (2004) и Робертсоном (2006) [76, 77] (табл. 3).

ухудшить течение заболевания, привести к его генерализации и летальному исходу [72, 78].

В случаях развития СВИ пациенты должны быть госпитализированы и курироваться подготовленными врачами-инфекционистами. СВИ в большинстве случаев не требует прерывания АРТ. Во многом исход зависит от соблюдения баланса между началом АРТ, лечением вторичных заболеваний и проведением поддерживающей терапии.

Заключение. Иммунодефицитные состояния представляют собой обширную группу заболеваний, и благодаря открытиям последних лет ожидается, что их количество будет непременно увеличиваться. Современные возможности молекулярной диагностики и генетики, такие как секвенирование нового

Таблица 3

Критерии диагностики синдрома восстановления иммунитета [76, 77]

Table 3

Criteria for the diagnosis of immune reconstitution syndrome [76, 77]

Критерии диагностики СВИ по Френчу (2004)

Большие критерии:	А. Парадоксальное (атипичное) развитие ОИ и опухолей у пациентов с эффективной (иммунологически и вирусологически) АРТ, проявляющееся в виде: локализованного заболевания; избыточной воспалительной реакцией; атипичной воспалительной реакцией в пораженных тканях; прогрессирования органной дисфункции и ухудшения течения ранее существующих заболеваний после достоверного клинического улучшения на фоне этиологического лечения перед началом АРТ, исключая токсическое действие препаратов. Б. Значительное снижение уровня вирусной нагрузки ВИЧ (РНК ВИЧ) более чем в 10 раз от первоначального количества
-------------------	--

Примечание: Диагноз СВИ является определенным при наличии у пациента 2 больших критериев (А+Б) или 1 большого и 2 малых критериев

Малые критерии:	Повышение количества CD4-лимфоцитов в крови после начала АРТ; усиление иммунного ответа; спонтанное излечение заболевания при продолжении АРТ
-----------------	---

Критерии диагностики СВИ по Робертсону (2006)

Обязательные критерии:	Ухудшение течения воспалительных заболеваний; временная связь с началом АРТ; отличие клинических симптомов от ранее выявленных и перенесенных заболеваний или типичное течение перенесенного инфекционного заболевания до начала АРТ; значительное снижение уровня вирусной нагрузки ВИЧ (РНК ВИЧ) более чем в 10 раз от первоначальной концентрации
Вспомогательные критерии:	Повышение уровня CD4-лимфоцитов в крови после начала АРТ (>25 кл/мкл); подтвержденное по материалам биопсии гранулематозное воспаление или нетипичная избыточная воспалительная реакция в тканях

Примечание: Следует обратить внимание на временную связь между началом АРТ и возникновением заболевания, симптомы которого развиваются в течение первых 3 месяцев лечения ВИЧ-инфекции

поколения, все больше приближают нас к персонализированному подходу к пациенту.

С учетом полиморфности проявлений ИД, а также разнообразия факторов, которые могут повлиять на количественные и функциональные составляющие иммунной системы, становится актуальным проведение работ по реализации меж-

дисциплинарного подхода в ведении и лечении пациентов с подозрением на ИД.

Сотрудничество клиницистов разных специализаций будет иметь ключевое значение для обеспечения взаимного обогащения знаниями в области диагностики и лечения иммунодефицитов различной этиологии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Аббас А.К., Лихтман Э.Г., Пиллаи Ш. *Основы иммунологии. Функции иммунной системы и их нарушения*: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 608 с. [Abbas A.K., Lichtman E.G., Pillai Sh. *Fundamentals of immunology. Immune system functions and their disorders*. Textbook. Moscow: Publishing house GEOTAR-Media, 2022. 608 p. (In Russ.)].
- Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мешкова Р.Я. *Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии*: учебник [Электронный ресурс]. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 640 с. [Kovalchuk L.V., Gankovskaya L.V., Meshkova R.Ya. *Clinical immunology and allergology with the basics of general immunology* [Electronic resource]: textbook. Moscow: Publishing house GEOTAR-Media, 2012. 640 p. (In Russ.)].
- Москалев А.В., Сбойчаков В.Б., Рудой А.С. *Общая иммунология с основами клинической иммунологии*: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 352 с. [Moskalev A.V., Sboychakov V.B., Rudoy A.S. *General immunology with the basics of clinical immunology*: textbook manual. Moscow: Publishing house GEOTAR-Media, 2015. 352 p. (In Russ.)].
- Хайтов Р.М. *Иммунология* [Электронный ресурс]: 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 496 с. [Khaitov R.M. *Immunology* [Electronic resource]: 3rd ed., reprint. and additional. Moscow: Publishing house GEOTAR-Media, 2016. 496 p. (In Russ.)].
- Кондратенко И.В. Первичные иммунодефициты // *Медицинская иммунология*. 2005. Т. 7 (5–6). С. 467–476. [Kondratenko I.V. Primary immunodeficiencies. *Medical Immunology*, 2005, Vol. 7 (5–6), pp. 467–476 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2005-5-6-467-476>.
- Raje N., Dinakar C. Overview of Immunodeficiency Disorders // *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2015 Nov;35(4):599–623. doi: 10.1016/j.iac.2015.07.001. Epub 2015 Aug 25. PMID: 26454309; PMCID: PMC4600970.

7. Al-Herz W., Bousfiha A., Casanova J.L. et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency // *Frontiers in immunology*. 2014. Vol. 5. P. 162. doi: 10.3389/fimmu.2014.00162.
8. Meyts I., Bousfiha A., Duff C., Singh S., Lau Y.L., Condino-Neto A., Bezrodnik L., Ali A., Adeli M., Drabwell J. Primary Immunodeficiencies: A Decade of Progress and a Promising Future // *Front. Immunol.* 2021. Vol. 11. P. 625753. doi: 10.3389/fimmu.2020.625753.
9. Tangye S.G., Al-Herz W., Bousfiha A., Cunningham-Rundles C., Franco J.L., Holland S.M., Klein C., Morio T., Oksenhendler E., Picard C., Puel A., Puck J., Seppänen M.R.J., Somech R., Su H.C., Sullivan K.E., Torgerson T.R., Meyts I. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee // *J. Clin. Immunol.* 2022 Oct. Vol. 42(7). P. 1473–1507. doi: 10.1007/s10875-022-01289-3. Epub 2022 Jun 24. PMID: 35748970; PMCID: PMC9244088.
10. Bousfiha A.A., Jeddane L., Ailal F., Benhsaien I., Mahlaoui N., Casanova J.L. et al. Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought // *J. Clin. Immunol.* 2013. Vol. 33, No. 1. P. 1–7. doi: 10.1007/s10875-012-9751-7.
11. CEREDIH. The French national registry of primary immunodeficiency diseases // *Clin. Immunol. (Orlando Fla)*. 2010. Vol. 135, No. 2. P. 264–272. doi: 10.1016/j.clim.2010.02.021.
12. Yel L. Selective IgA deficiency // *J. Clin. Immunol.* 2010 Jan; Vol. 30, No. 1. P. 10–16. doi: 10.1007/s10875-009-9357-x
13. Kwan A., Abraham R.S., Currier R. et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States // *JAMA*. 2014 Aug 20. Vol. 312, No. 7. P. 729–738. doi: 10.1001/jama.2014.9132
14. Weifenbach N., Schneckenburger A.A.C., Lötters S. Global Distribution of Common Variable Immunodeficiency (CVID) in the Light of the UNDP Human Development Index (HDI): A Preliminary Perspective of a Rare Disease // *J. Immunol. Res.* 2020. Sep 1. Vol. 2020. P. 8416124. doi: 10.1155/2020/8416124. PMID: 32953893; PMCID: PMC7481957.
15. Selenius J.S., Martelius T., Pikkarainen S. et al. Unexpectedly high prevalence of Common Variable Immunodeficiency in Finland // *Frontiers in Immunology*. 2017. Vol. 8. article 1190 doi: 10.3389/fimmu.2017.01190.
16. Kilic S.S., Ozel M., Hafizoglu D., Karaca N.E., Aksu G., Kutukculer N. The Prevalences and patient characteristics of primary immunodeficiency diseases in Turkey — Two centers study // *Journal of Clinical Immunology*. 2013. Vol. 33, No. 1. P. 74–83. doi: 10.1007/s10875-012-9763-3.
17. Bousfiha A.S., Jeddane L., El Hafidi N. et al. First report on the Moroccan registry of primary immunodeficiencies: 15 years of experience (1998–2012) // *Journal of Clinical Immunology*. 2014. Vol. 34. P. 459–468. doi: 10.1007/s10875-014-0005-8.
18. Alonso-Bello C.D., Espinosa-Padilla S.E., Témix-Delfín M.D., Lozano-Patiño F., Castañeda-Avila V.I., Vargas-Camaño M.E., CastrejónVázquez M.I. Phenocopies: Mimics of Inborn Errors of Immunity // *Open Access Library Journal*. 2020. Vol. 7. e6041. doi: 10.4236/oalib.1106041.
19. Stiehm R.E., Ochs H.D., Winkelstein J.A. *Immunodeficiency Disorders: General Considerations*. 5th ed. Saunders, 2004; with permission. doi: 10.1016/j.jiac.2015.07.001.
20. Annane D., Bellissant E., Bollaert P.E., Briegel J., Confalonieri M., De Gaudio R. et al. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review // *JAMA*. 2009. Vol. 301. P. 2362–2375. doi: 10.1001/jama.2009.815.
21. Jeffrey Modell Foundation. Primary immunodeficiency resource centre. <http://www.info4pi.org/library/educational-materials/10-warning-signs> Accessed 7 Mar 2017.
22. Гордукова М.А., Корсунский И.А., Чурсинова Ю.В., Бяхова М.М., Оскорбин И.П., Продеус А.П., Филипенко М.Л. Определение референсных интервалов TREC и KREC для скрининга новорожденных с иммунодефицитными состояниями в РФ // *Медицинская иммунология*. 2019. Т. 21, № 3. С. 527–538. [Gordukova M.A., Korsunsky I.A., Chursinova Yu.V., Vyakhova M.M., Oscorbin I.P., Prodeus A.P., Filipenko M.L. Determining reference ranges for TREC and KREC assays in immune deficiency screening of newborns in Russian Federation. *Medical Immunology*, 2019, Vol. 21, No. 3, pp. 527–538 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-3-527-538>.
23. Locke B.A., Dasu T., Verbsky J.W. Laboratory diagnosis of primary immunodeficiencies // *Clinical reviews in allergy & immunology*. Apr 2014. Vol. 46, No. 2. P. 154–168. doi: 10.1007/s12016-014-8412-4.
24. Аникаев А.Ю., Ломоносов А.М. Применение секвенирования нового поколения (NGS) в клинической практике // *Лабораторная служба*. 2014. Т. 3, № 1. С. 32–36. [Anikeev A.Yu., Lomonosov A.M. Clinical Applications of Next-generation sequencing (NGS). *Laboratory service*, 2014, Vol. 3, No. 1, pp. 32–36 (In Russ.)].
25. Новикова Е.И., Снигирева Г.П. Секвенирование «Нового поколения» (NGS): применение для молекулярно-генетических исследований в онкологии // *Вестник РНЦПР*. 2016. № 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sekvenirovanie-novogo-pokoleniya-ngs-primenenie-dlya-molekulyarno-geneticheskikh-issledovaniy-v-onkologii> (дата обращения: 20.01.2023). [Novikova E.I., Snigireva G.P. «New generation» sequencing (NGS): application for molecular genetic research in oncology. *Bulletin of the RNCRR*. 2016. No. 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sekvenirovanie-novogo-pokoleniya-ngs-primenenie-dlya-molekulyarno-geneticheskikh-issledovaniy-v-onkologii> (accessed: 20.01.2023) (In Russ.)].
26. Chinen J., Shearer W.T. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010 Feb. Vol. 125, No. 2, Suppl. 2. S. 195–203. doi: 10.1016/j.jaci.2009.08.040. Epub 2009 Dec 29. PMID: 20042227; PMCID: PMC6151868.

27. Siegrist CA, Aspinalli R. B cell responses to vaccination at the extremes of age // *Nat. Rev. Immunol.* 2009. Vol. 9. P. 185–194. doi: 10.1038/nri2508.
28. Yost C.C., Cody M.J., Harris E.S., Thornton N.L., McInturf A.M., Martinez M.L. et al. Impaired neutrophil extracellular trap (NET) formation: a novel innate immune deficiency of human neonates // *Blood.* 2009. Vol. 113. P. 6419–6427. doi: 10.1182/blood-2008-07-171629.
29. Dorshkind K., Montecino-Rodriguez E., Signer R.A. The ageing immune system: is it ever too old to become young again? // *Nat. Rev. Immunol.* 2009. Vol. 9. P. 57–62. doi: 10.1038/nri2471.
30. Gomez C.R., Nomellini V., Faunce D.E., Kovacs E.J. Innate immunity and aging // *Exp. Gerontol.* 2008. Vol. 43. P. 718–728. doi: 10.1016/j.exger.2008.05.016.
31. Castle S.C., Uyemura K., Fulop T., Makinodan T. Host resistance and immune responses in advanced age // *Clin. Geriatr. Med.* 2007. Vol. 23. P. 463–479. doi: 10.1016/j.cger.2007.03.005.
32. Roth D.E., Caulfield L.E., Ezzati M., Black R.E. Acute lower respiratory infections in childhood: opportunities for reducing the global burden through nutritional interventions // *Bull World Health Organ.* 2008. Vol. 86. P. 356–364. doi: 10.2471/BLT.07.049114.
33. Hamer D.H., Sempértegui F., Estrella B., Tucker K.L., Rodríguez A., Egas J. et al. Micronutrient deficiencies are associated with impaired immune response and higher burden of respiratory infections in elderly Ecuadorians // *J. Nutr.* 2009. Vol. 139. P. 113–119. doi: 10.3945/jn.108.095091.
34. Adams J.S., Liu P.T., Chun R., Modlin R.L., Hewison M. Vitamin D in defense of the human immune response // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2007. Vol. 1117. P. 94–105. doi: 10.1196/annals.1402.036.
35. Daoud A.K., Tayyar M.A., Fouda I.M., Harfeil N.A. Effects of diabetes mellitus vs. in vitro hyperglycemia on select immune cell functions // *J. Immunotoxicol.* 2009. Vol. 6. P. 36–41. doi: 10.1080/15476910802604564.
36. Foley R.N. Infectious complications in chronic dialysis patients // *Perit Dial. Int.* 2008. Vol. 28, Suppl. 3. S. 167–171.
37. Lim W.H., Kireta S., Leedham E., Russ G.R., Coates P.T. Uremia impairs monocyte and monocyte-derived dendritic cell function in hemodialysis patients // *Kidney Int.* 2007. Vol. 72. P. 1138–1148. doi: 10.1038/sj.ki.5002425.
38. De Hingh Y.C.M., van der Vossen V.W., Gemen E.F.B., Mulder A.B., Hop W.C.J., Brus F. et al. Intrinsic abnormalities of lymphocyte counts in children with Down syndrome // *J. Pediatr.* 2005. Vol. 147. P. 744–747. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.07.022.
39. Brennan S. Innate immune activation and cystic fibrosis // *Paediatr Respir. Rev.* 2008. Vol. 9. P. 271–279. doi: 10.1016/j.prrv.2008.05.008.
40. Stahn C., Buttgerit F. Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids // *Nat. Clin. Pract Rheumatol.* 2008. Vol. 4. P. 525–533. doi: 10.1038/nprheum0898.
41. Sagg K.G., Teng G.G., Patkar N.M., Anuntiyo J., Finney C., Curtis J.R. et al. American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* 2008. Vol. 59. P. 762–764. doi: 10.1002/art.23721
42. Engel E.R., Walter J.E. Rituximab and eculizumab when treating nonmalignant hematologic disorders: infection risk, immunization recommendations, and antimicrobial prophylaxis needs // *Hematology Am. Soc. Hematol Educ Program.* 2020. Vol. 1. P. 312–318. doi: 10.1182/hematology.2020000171.
43. Tuano K.S., Seth N., Chinen J. *Secondary immunodeficiencies. An overview.* Published: September 02, 2021. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2021.08.413>.
44. Calabrese C., Winthrop K.L. Mycobacterial infections potentiated by biologics // *Infect Dis. Clin. North Am.* 2020. Vol. 34. P. 413–423. doi: 10.1016/j.idc.2020.02.011.
45. Eom T.H., Lee H.S., Jang P.S., Kim Y.H. Valproate-induced panhypogammaglobulinemia // *Neurol. Sci.* 2013. Vol. 34. P. 1003–1004. <https://doi.org/10.1007/s10072-012-1153-3>.
46. Lenz A., Franklin G.A., Cheadle W.G. Systemic inflammation after trauma // *Injury.* 2007. Vol. 38. P. 1336–1345. doi: 10.1016/j.injury.2007.10.003.
47. Joffre O., Nolte M.A., Sporri R., Reis e Sousa C. Inflammatory signals in dendritic cell activation and the induction of adaptive immunity // *Immunol. Rev.* 2009. Vol. 227. P. 234–247. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00718.x
48. American Academy of Pediatrics. Pneumococcal infections // Pickering L.K., ed. *RedBook.* 2009 Report of the Committee of Infections Diseases. 28th ed. Elk Grove Village (IL): American Academy of Pediatrics, 2009. P. 534–535. doi: 10.1542/peds.106.2.367.
49. Kusunoki Y., Hayashi T. Long-lasting alterations of the immune system by ionizing radiation exposure: implications for disease development among atomic bomb survivors // *Int. J. Radiat Biol.* 2008. Vol. 84. P. 1–14. doi: 10.1080/09553000701616106.
50. Shearer W.T., Lee B.N., Cron S.G., Rosenblatt H.M., Smith E.O., Lugg D.J. et al. Suppression of human anti-inflammatory plasma cytokines IL-10 and IL-1RA with elevation of proinflammatory cytokine IFN-gamma during the isolation of the Antarctic winter // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002. Vol. 109. P. 854–857. doi: 10.1067/mai.2002.123873.
51. Jia C., Wang Q., Yao X., Yang J. The Role of DNA Damage Induced by Low/High Dose Ionizing Radiation in Cell Carcinogenesis // *Explor Res Hypothesis Med.* 2021. Vol. 6, No. 4. P. 177–184. doi: 10.14218/ERHM.2021.00020.

52. Лошадкин Н.А., Голденков В.А., Дикий В.В. и др. Случаи массовых заболеваний «неясной этиологии»: токсикологические аспекты. Роль малых доз физиологически активных веществ // *Рос. хим. журн. (Журн. Рос. Общ-ва им. Д. И. Менделеева)*. 2002. Т. XLVI, № 6. С. 46–57. [Loshadkin N.A., Goldenkov V.A., Dikiy V.V. et al. Cases of mass diseases of «unclear etiology»: toxicological aspects. The role of small doses of physiologically active substances // *Ros. Chem. J. (J. Ros. Society named after D. I. Mendeleev)*. 2002. Vol. XLVI, No. 6, pp. 46–57 (In Russ.).]
53. Коннова Л.А., Котенко П.К., Артамонова Г.К. Вопросы медицинских и экологических последствий применения боеприпасов, содержащих обедненный уран (обзор литературы) // *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2015. № 1. С. 46–57. [Konnova L.A., Kotenko P.K., Artamonova G.K. Questions of health and environmental impacts of munitions containing depleted uranium (literature review). *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*, 2015, No. 1, pp. 46–57 (In Russ.).] <https://doi.org/10.25016/2541-7487-2015-0-1-46-57>.
54. Ушаков И.Б., Березин Г.И., Зуев В.Г. Обедненный уран: радиационные и экологические аспекты безопасности // *Военно-медицинский журнал*. 2003. Т. 324, № 4. С. 56–59 [Ushakov I.B., Berezin G.I., Zuev V.G. Depleted uranium: radiation and environmental aspects of safety. *Military Medical Journal*, 2003, Vol. 324, No. 4, pp. 56–59 (In Russ.).]
55. Герасимов Д.В., Афанасьев Р.В., Терезанов О.Ю. Изменения показателей периферической крови, обусловленные поражением костного мозга при инкорпорации обедненного урана в эксперименте // *Радиационная гигиена*. 2011. Т. 4, № 4. С. 32–37. [Gerasimov D.V., Afanasyev R.V., Terezanov O.Yu. Changes of indicators of the peripheral blood and haemopoiesis at incorporation of the depleted uranium in the experiment. *Radiation Hygiene*, 2011, Vol. 4, No. 4, pp. 32–37 (In Russ.).]
56. Bonagura V.R., Rosenthal D.W. Infections that cause secondary immune deficiency // *Stiehm's Immune Deficiencies*. 2020. P. 1035–1058. doi: 10.1016/B978-0-12-816768-7.00049-1. Epub 2020 May 29. PMID: PMC7258708.
57. *Вирус иммунодефицита человека — медицина* / под ред. Н. А. Белякова, А. Г. Рахмановой. 2-е изд. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2011. 656 с. [*Human immunodeficiency virus — medicine* / ed. by N. A. Belyakov, A. G. Rakhmanova. 2nd ed. St. Petersburg: Baltic Medical Educational Center, 2011. 656 p. (In Russ.).]
58. Лобзин Ю.В., Белозеров Е.С., Беляева Т.В., Волжанин В.М. *Вирусные болезни человека*. СПб.: СпецЛит, 2015. 400 с. [Lobzin Yu.V., Belozеров E.S., Belyaeva T.V., Volzhanin V.M. *Human viral diseases*. St. Petersburg: SpecLit, 2015. 400 p. (In Russ.).]
59. *Коморбидные состояния при ВИЧ-инфекции* / под ред. Н. А. Белякова. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2019. 252 с. [*Comorbid states in HIV infection* / ed. by N. A. Belyakov. St. Petersburg: Baltic Medical Educational Center, 2019. 252 p. (In Russ.).]
60. Baliga C.S., Paul M.E., Chine J., Shearer WT. *HIV infection and the acquired immunodeficiency syndrome* // Rich R.R., editor. *Clinical immunology. Principles and practice*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2008. P. 553–60. doi: 10.1016/j.jaci.2009.08.040.
61. *ВИЧ-инфекция и СПИД: национальное руководство* / под ред. В. В. Покровского. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 696 с.: ил. [*HIV infection and AIDS: a national guide* / edited by V. V. Pokrovsky. 2nd ed., reprint and additional. Moscow: Published house GEO-TAR-Media, 2020. 696 p., il. (In Russ.).]
62. Stellbrink H., Baldus S., Behrens G. et al. HIV-induced immune activation — pathogenesis and clinical relevance. Summary of a workshop organised by the German AIDs Society (DAIG e.v.) and the ICH Hamburg, Hamburg, Germany, November 22, 2008 // *Eur. J. Med. Res*. 2010. Vol. 15, No. 1. <https://doi.org/10.1186/2047-783X-15-1-1>.
63. Hoffmann C., Rockstroh J.K. HIV 2015/2016. 2015. 775 p. https://www.hivbuch.de/wp-content/uploads/2020/12/HIV2015-16_GB.pdf.
64. Brenchley J.M., Price D.A., Schacker T.W., Asher T.E., Silvestri G., Rao S. et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection // *Nat. Med*. 2006. Vol. 12, No. 12. P. 1365–1371. doi: 10.1038/nm1511.
65. Schindler M., Munch J., Kutsch O., Li H., Santiago M.L., Bibollet-Ruche F. et al. Nef-mediated suppression of T cell activation was lost in a lentiviral lineage that gave rise to HIV-1 // *Cell*. 2006. Vol. 125, No. 6. P. 1055–1067. doi: 10.1016/j.cell.2006.04.033.
66. Holm M., Petterson F.O., Kvale D. PD-1 predicts CD4 loss rate in chronic HIV-1 infection better than HIV RNA and CD38 but not in cryopreserved samples // *Curr. HIV Res*. 2008. Vol. 6, No. 1. P. 49–58. doi: 10.2174/157016208783571955.
67. Muller P., Engelstadter M., Werner A., Braner J., Staszewski S., Miller V. et al. Increased serum and mRNA levels of RANTES associated with elevated levels of activated CD8+CD38+ T cells in HIV-1 infected individuals // *Intervirolgy*. 1997. Vol. 40, No. 4. P. 263–270. doi: 10.1159/000150556.
68. El-Sadr W.M., Lundgren J.D., Neaton J.D., Gordin F., Abrams D., Arduino R.C. et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment // *N. Engl. J. Med*. 2006. Vol. 355, No. 22. P. 2283–2296. doi: 10.1056/NEJMoa062360.
69. Bachmann M.F., Kopf M., Marsland B.J. Chemokines: more than just road signs // *Nat. Rev. Immunol*. 2006. Vol. 6, No. 2. P. 159–164. doi: 10.1038/nri1776.
70. Боева Е.В., Беляков Н.А. Синдром восстановления иммунитета // *Инфекция и иммунитет*. 2018. Т. 8, № 2. С. 139–149. [Boeva E.V., Belyakov N.A. Immune reconstitution inflammatory syndrome. *Russian Journal of Infection and Immunity*, 2018, Vol. 8, No. 2, pp. 139–149 (In Russ.).] doi: 10.15789/2220-7619-2018-2-139-149.
71. Sharma S.K., Dhooria S., Barwad P., Kad-Hiravan T., Ranjan S., Miglani S., Gupta D. A study of TB-associated immune reconstitution inflammatory syndrome using the consensus case-definition // *Indian J. Med. Res*. 2010. Vol. 131. P. 804–808.

72. Sharma S.K., Soneja M. HIV & immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) // *Indian J. Med. Res.* 2011. Vol. 134, No. 6. P. 866–877. doi: 10.4103/0971-5916.92632.
73. Letang E., Almeida J.M., Miro J.M., Ayala E., White I.E., Carrilho C., Bastos R., Nhampossa T., Mendez C., Campbell T.B., Alonso P.L., Nanche D. Predictors of immune reconstitution inflammatory syndrome-associated with Kaposi sarcoma in Mozambique: a prospective study // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2010. Vol. 53. P. 589–597. doi: 10.1097/QAI.0b013e3181bc476f.
74. Матиевская Н.В. Воспалительный синдром восстановления иммунитета у ВИЧ-инфицированных пациентов: факторы риска, клинические проявления, исходы, профилактика // *Вестник Балтийского федерального университета им. И. Канта. Серия: естественные и медицинские науки.* 2012. № 7. С. 44–51. [Matievskaya N.V. Inflammatory syndrome of immunity restoration in HIV-infected patients: risk factors, clinical manifestations, outcomes, prevention. *Bulletin of the Baltic Federal University named after I. Kant. Series: Natural and medical sciences*, 2012, No. 7, pp. 44–51 (In Russ.)].
75. George V., Harrison L., Roach M., Li X.D., Tierney C., Fischl M.A., Aberg J., Tebas P., Asmuth D.M., Pollard R.B., Godfrey C., Pahwa S. Associations of plasma cytokine and microbial translocation biomarkers with immune reconstitution inflammatory syndrome // *J. Infect. Dis.* 2017. Vol. 216, No. 9. P. 1159–1163. doi: 10.1093/infdis/jix460.
76. French M.A., Price P., Stone S.F. Immune restoration disease after antiretroviral therapy // *AIDS.* 2004. Vol. 18, No. 12. P. 1615–1627. doi: 10.1097/01.aids.0000131375.21070.06.
77. Jevtović D.J., Salemović D., Ranin J., Pešić I., Zerjav S., Djurković-Djaković O. The prevalence and risk of immune restoration disease in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy // *HIV Med.* 2005. Vol. 6, iss. 2. P. 140–143. doi: 10.1111/j.1468-1293.2005.00277.x.
78. Murdoch D.M., Venter W.D.F., Rie A.V., Feldman C. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): review of common infectious manifestations and treatment options // *AIDS Res. Ther.* 2007. Vol. 4, No. 9. P. 10. doi: 10.1186/1742-6405-4-9.

Поступила в редакцию / Received by the Editor: 29.08.2023 г.

Авторство: Вклад в концепцию и план исследования — Н. А. Беляков, А. С. Симбирцев. Вклад в сбор данных, анализ и выводы, подготовка текстов — Е. В. Боева, В. В. Рассохин, Н. А. Беляков, А. С. Симбирцев.

Сведения об авторах:

Боева Екатерина Валериевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением хронической вирусной инфекции, врач-инфекционист федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; ассистент кафедры социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: kathrine.boeva@yandex.ru; ORCID 0000–0003–0452–7478;

Рассохин Вадим Владимирович — доктор медицинских наук, профессор кафедры социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий лабораторией хронических вирусных инфекций отдела экологической физиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» Российской академии наук; ведущий научный сотрудник федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: ras-doc@mail.ru; SPIN 419–014; ORCID 0000–0002–1159–0101;

Беляков Николай Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; руководитель Северо-Западного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; главный научный сотрудник федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» Российской академии наук; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: beliakov.akad.spb@yandex.ru;

Симбирцев Андрей Семенович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий лабораторией медицинской биотехнологии федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; главный научный сотрудник федерального государственного унитарного предприятия «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» Федерального медико-биологического агентства, лаборатория биохимии белка; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: simbirtsev@hpb-spb.com; ORCID: 0000–0002–8228–4240.