

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

CLINICAL PRACTICE

УДК 616.981.21/.958.7:616-002.5:612.017.11

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-3-115-123>

ПАРАДОКСАЛЬНО ВЫСОКИЙ ПОДЪЕМ ЧИСЛА CD4-ЛИМФОЦИТОВ ПРИ СИНДРОМЕ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ИММУНИТЕТА У БОЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗОМ, СОЧЕТАННЫМ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

^{1,2}*В. С. Боровицкий**, ^{3,4}*О. П. Фролова*¹Научно-исследовательский институт Федеральной службы исполнения наказаний, Москва, Россия²Медико-санитарная часть № 43 Федеральной службы исполнения наказаний, филиал «Туберкулезная больница»,
г. Кирово-Чепецк, Россия³Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет),
Москва, Россия⁴Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

Контингент больных ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации увеличивается, что требует более широкого внедрения антиретровирусной терапии и, соответственно, критериев оценки ее эффективности.

Цель исследования. Представить для рассмотрения клинический случай туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, с парадоксально высоким подъемом числа CD4-лимфоцитов при воспалительном синдроме восстановления иммунитета, не соответствующим принятым критериям оценки эффективности лечения.

Материалы и методы. Динамическое наблюдение за результатом лечения больного туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. Методы исследования: клинические, рентгенологические, лабораторные и микробиологические.

Результаты и их обсуждение. У больного туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, выявлен парадоксально высокий подъем числа CD4-лимфоцитов (в 15 раз) при воспалительном синдроме восстановления иммунитета с последующим резким снижением. Анализ отечественных и зарубежных научных работ не позволил нам найти объяснение этому.

Заключение. Подходы к формированию критериев оценки эффективности лечения больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, требуют дальнейших исследований и дополнительных рекомендаций.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, CD4-лимфоциты, вирусная нагрузка

* Контакт: *Боровицкий Владислав Семенович, qwertuioip54@yandex.ru*

PARADOXICALLY HIGH RISE IN CD4 LYMPHOCYTE COUNT IN THE IMMUNE RECONSTITUTION INFLAMMATORY SYNDROME IN A PATIENT WITH TUBERCULOSIS AND HIV INFECTION

^{1,2}*V. S. Borovitsky**, ^{3,4}*O. P. Frolova*¹Research Institute of the Federal Penitentiary Service, Moscow, Russia²Medical and sanitary unit No. 43 of the Federal Penitentiary Service, branch «Tuberculosis Hospital», Kirovo-Chepetsk, Russia³First Moscow State Medical University named after I. M. Sechenov (Sechenov University), Moscow, Russia⁴Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Moscow, Russia

The number of patients with HIV infection in the Russian Federation is increasing, which requires wider implementation of antiretroviral therapy and, accordingly, criteria for assessing its effectiveness.

Purpose of the study. To present for consideration a clinical case of tuberculosis combined with HIV infection, with a paradoxically high increase in the number of CD4 lymphocytes in the inflammatory syndrome of immune reconstitution, which does not meet the accepted criteria for assessing the effectiveness of treatment.

Materials and methods. Dynamic monitoring of the results of treatment of a patient with tuberculosis combined with HIV infection. Research methods: clinical, radiological, laboratory and microbiological.

Results and its discussion. In a patient with tuberculosis combined with HIV infection, a paradoxically high increase in the number of CD4 lymphocytes (15 times) is possible with inflammatory syndrome of immune restoration, followed by a sharp decrease.

Conclusion. Approaches to developing criteria for assessing the effectiveness of treatment for patients with tuberculosis combined with HIV infection require further research and additional recommendations.

Keywords: tuberculosis, HIV infection, CD4 lymphocytes, viral load

* Contact: Borovitsky Vladislav Semenovitch, qwertyuiop54@yandex.ru

© Боровицкий В.С. и соавт., 2024 г.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Боровицкий В.С., Фролова О.П. Парадоксально высокий подъем числа CD4-лимфоцитов при синдроме восстановления иммунитета у больного туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2024. Т. 16, № 3. С. 115–123, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-3-115-123>.

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

For citation: Borovitsky V.S., Frolova O.P. Paradoxically high rise in CD4 lymphocyte count in the immune reconstitution inflammatory syndrome in a patient with tuberculosis and HIV infection // HIV infection and immunosuppression. 2024. Vol. 16, No. 3. P. 115–123, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-3-115-123>.

Введение. Контингент больных ВИЧ-инфекцией в РФ увеличивается [1], что требует более широкого внедрения антиретровирусной терапии (АРТ) и, соответственно, критериев оценки ее эффективности. В национальных рекомендациях по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией указывается, что свидетельством эффективности АРТ является рост числа CD4-лимфоцитов и снижение вирусной нагрузки. При этом отмечается, что после начала АРТ число CD4-лимфоцитов к 12–24-й неделе повышается лишь на 5–10 клеток/мкл и так же далее каждые 4 недели. Вирусная нагрузка снижается через 4–8 недель РНК ВИЧ в 10 раз, к 12–16-й неделе она обычно составляет менее 400 копий/мл, к 24-й неделе — менее 50 копий/мл (т.е. ниже уровня определения). Хотя у 10–30% пациентов вирусная нагрузка через полгода может еще определяться [1, 2].

Особенно интересной патологией, связанной с иммунной активацией у больных ВИЧ-инфекцией с сопутствующими инфекциями, является реакция, называемая воспалительным синдромом восстановления иммунитета (ВСВИ), которая может наблюдаться примерно у 20% таких пациентов, несмотря на эффективное подавление вируса, вызванное АРТ [3]. Впервые о ВСВИ сообщили в 1992 г., когда у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ-1 развилась болезнь, вызванная *Mycobacterium avium-complex* (МАС) с тяжелой лимфаденопатией и высокой

лихорадкой после начала монотерапии зидовудином [4]. Метаанализ 40 исследований показал, что общая заболеваемость ВСВИ составляет примерно 18% среди больных ВИЧ-инфекцией с туберкулезом, а смертность, связанная с ним, составляет примерно 2%, в отдельных исследованиях этот показатель варьируется от 4 до 54% [5]. У детей эта частота несколько ниже, примерно 7% [6]. Единого диагностического теста на ВСВИ не существует. Диагноз основывается в первую очередь на выявлении последовательной связи между началом противотуберкулезной терапии, началом АРТ и ухудшением состояния. Доказательства восстановления иммунитета, количественно определяемые значительным увеличением количества CD4-лимфоцитов между началом АРТ и началом ВСВИ, дополнительно подтверждают диагноз ВСВИ. Количество CD4-лимфоцитов постепенно увеличивается в 0,6–5,6 раза у пациентов с ВСВИ по сравнению с увеличением в 0,2–1,0 раза среди пациентов без ВСВИ [7]. При этом ВСВИ ассоциируется с восстановлением числа CD4-лимфоцитов [8].

Нами проведено изучение публикаций с целью выяснения: описано ли ранее при ВСВИ у больного туберкулезом увеличение числа CD4-лимфоцитов на фоне проведения АРТ в течение 3 месяцев в 15 раз до уровня физиологических показателей здорового человека. При поиске статей по теме на сайте pubmed.ncbi.nlm.nih.gov: «IRIS+tuberculosis»

получены 94 ссылки, «immune reconstitution inflammatory syndrome+tuberculosis» — 79 ссылок. Годовая динамика числа работ свидетельствует, что интерес исследователей к данной теме постепенно снижается. В результате изучения зарубежных публикаций такой факт нами не обнаружен.

Начало АРТ обычно связано с быстрым подавлением репликации вируса, увеличением числа CD4-лимфоцитов и восстановлением ряда антиген-специфических пролиферативных реакций против ряда патогенов [9].

Обычно восстановление числа CD4-лимфоцитов у больных ВИЧ-инфекцией без туберкулеза происходит постепенно. Рисунок 1 демонстрирует увеличение среднего значения числа CD4-лимфоцитов после начала АРТ — наблюдение в течение 72 недель. Можно отметить два пика значения на 10-й и 50-й неделе с **постепенным** последующим увеличением. На 36-й неделе отмечается примерно двукратное увеличение (см. рис. 1) [10]. Однако ВСВИ способен вызвать стремительный рост числа CD4-лимфоцитов. Клиническое наблюдение, которое мы представляем, иллюстрирует данный факт.

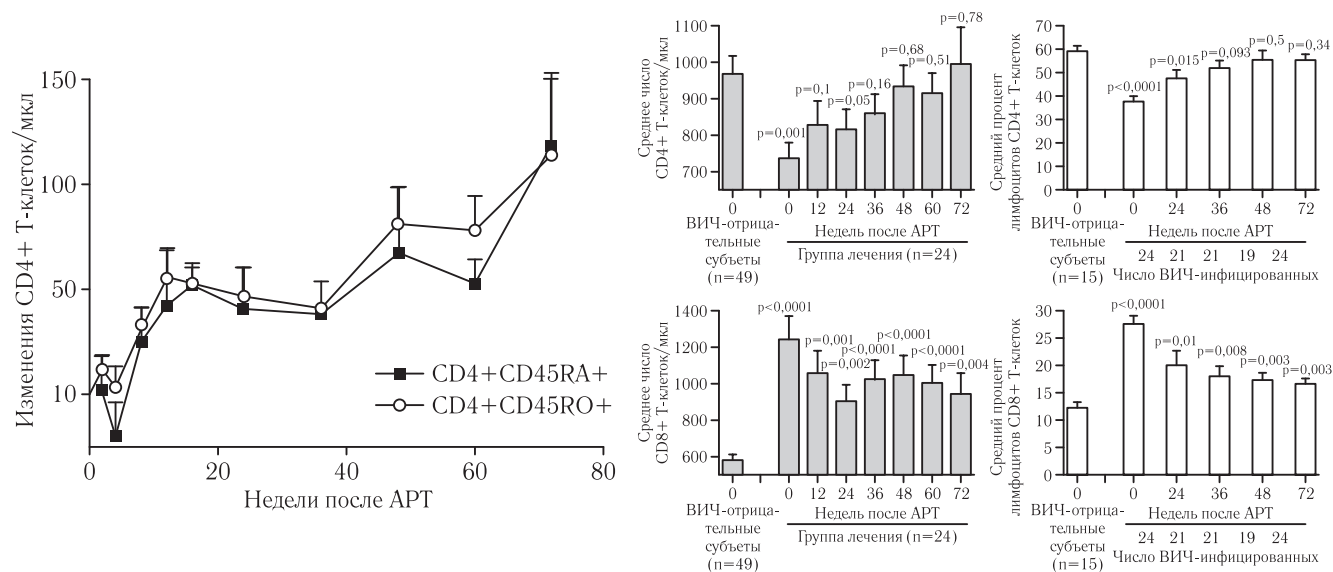


Рис. 1. Изменения числа CD4-лимфоцитов на фоне АРТ, адаптировано из [10]

Fig. 1. Changes in CD4 lymphocyte count during ART, adapted from [10]

Цель. Представить для рассмотрения клинический случай туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, с парадоксально высоким подъемом числа CD4-лимфоцитов при воспалительном синдроме восстановления иммунитета.

Материалы и методы. Объект изучения и описания: пациент Л., 45 лет, доставлен в экстренном порядке в стационарное инфекционное отделение

туберкулезной больницы учреждения ФСИН. Проведено динамическое наблюдение за результатом лечения больного туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. Методы исследования: клинические, рентгенологические, лабораторные и микробиологические. Диагноз ВИЧ-инфекции устанавливался на основании выявления антител к ВИЧ с использованием метода иммуноблотинга. Вирусную нагрузку определяли по количеству копий РНК в 1 мл плазмы крови. Для этого использовалась тест-система Abbot Real Time HIV-1 (линейный диапазон от 40 до 107 копий/мл). Для определения количества CD4+ лимфоцитов и CD8+ лимфоцитов в 1 мкл периферической крови использовался метод проточной цитофлуориметрии (FacScan, Becton Dickinson). Больному трехкратно исследовали мокроту люминесцентной микроскопией на наличие МБТ. Производили посев данного материала на плотные питательные среды Левенштейна-Йенсена и Финна-2 или Грисса с последующим определением чувствительности выделенных культур МБТ к ПТП. Затем в процессе лечения исследование мокроты производилось ежемесячно методами микроскопии

и посева с количественной оценкой массивности выделения МБТ.

Результаты наблюдения. Пациент Л. поступил в инфекционное отделение (24.05.2022 г) с жалобами на резкую слабость, озноб, головокружение, снижение аппетита, кашель с мокротой слизистого характера до 50 мл в сутки, одышку при незначительной физической нагрузке.

Анамнез заболевания. ВИЧ-инфекция была выявлена 26.12.2010 при обследовании по месту жительства, подробностей пациент не помнит. В местах лишения свободы (МЛС) был взят на учет в связи с ВИЧ-инфекцией врачом-инфекционистом (1.07.2017), когда и была назначена АРТ, которую пациент получал по настоящее время (со слов больного — без перерывов). За период наблюдения и лечения общее состояние было относительно удовлетворительным. Уровень CD4-лимфоцитов в период наблюдения у врача-инфекциониста в МЛС колебался от 368 до 144 в 1 мкл, вирусная нагрузка — от неопределяемой — до 3700 копий РНК ВИЧ в 1 мл (таблица). В феврале 2022 года вирусная нагрузка увеличилась до 134 541 копий РНК ВИЧ на фоне АРТ. Ухудшение состояния здоровья пациент начал отмечать с середины апреля 2022 года. Число CD4-лимфоцитов уменьшилось до 54 в 1 мкл, но от госпитализации пациент отказывался. Из-за слабости 23.05.2022 г. перестал самостоятельно ходить, в связи с чем был экстренно госпитализирован.

Анамнез жизни. Курит более 30 лет по одной пачки в день, алкоголь употреблял умеренно, наркотики внутривенно (опиаты) употреблял в течение 15 лет, последняя инъекция 7 лет назад. В 2000 году в поликлинике по месту жительства был обнаружен в крови анти-HCV. Туберкулезом не болел. Контакт с больными туберкулезом не установлен. По данным амбулаторной карты в группе диспансерного наблюдения по туберкулезу (IVA) не состоял.

Объективный осмотр при экстренной госпитализации 24.05.2022. Состояние тяжелое. Самостоятельно сидеть не может из-за слабости. Сознание ясное. Положение вынужденное — лежит. Подкожно-жировой слой слабо выражен. Астенического телосложения. Индекс массы тела 20,9. Отмечается сильный тремор из-за озноба. Кожные покровы бледные, чистые, сухие. Цианоз губ, дистальных фаланг пальцев кисти. Периферические лимфоузлы не увеличены. Температура 36,4° С. Грудная клетка правильной формы. Частота дыхательных движений 26–28

Динамика изменений числа CD4-, CD8-лимфоцитов и РНК ВИЧ у больного Л.

Таблица 1

Table 1

Dynamics of changes in the number of CD4, CD8 lymphocytes and HIV RNA in patient L.

Дата	CD4-лимфоциты, в 1 мкл	CD8-лимфоциты, в 1 мкл	CD4/CD8	РНК ВИЧ копий в 1 мл
13.10.2016	174	1865	0,093298	1 168 588
22.11.2016	243	1398	0,17382	10 846
18.05.2017	275	—	—	Неопределяемая
08.08.2017	368	1838	0,200218	Неопределяемая
03.04.2018	314	1647	0,19065	3700
22.11.2018	246	1503	0,163673	1390
09.08.2019	208	1189	0,174937	933
19.08.2020	304	1289	0,235842	685
28.12.2020	288	1891	0,1523	475
25.03.2021	249	1720	0,144767	222
04.07.2021	218	1615	0,134985	Неопределяемая
13.08.2021	155	1322	0,117247	1580
18.11.2021	144	1348	0,106825	754
25.02.2022	204	1693	0,120496	134 541
08.04.2022	54	479	0,112735	—
11.05.2022	88	699	0,125894	—
23.06.2022	58	350	0,165714	3 197 011
17.08.2022	—	—	—	806
15.09.2022	877	1905	0,460367	1105
29.09.2022	687	1108	0,620036	Неопределяемая
20.10.2022	392	—	—	1105
16.12.2022	184	468	0,393162	80 789
26.01.2023	204	492	0,414634	Неопределяемая

в минуту. SaO_2 — 90%. Перкуторно — легочной звук. Дыхание жесткое с бронхиальным оттенком. Хрипов нет. Тоны сердца ясные, громкие. Шумов нет. ЧСС (пульс) — 142 в 1 мин. Пульс ритмичный, слабого наполнения. АД — 95 и 0 мм рт.ст. (нижние тоны не выслушиваются). Язык влажный, обложен белым налетом. Живот мягкий, не вздут, безболезненный. Печень выступает на 1,5–2 см из-под края правой реберной дуги по правой среднеключичной линии. Край печени гладкий, округлый, умеренно болезненно чувствительный при пальпации. Симптом поколачивания — отрицательный. Стул и мочеиспускание без особенностей.

Лабораторные показатели. Общий анализ крови: гемоглобин — 104 г/л; эритроциты — $3,7 \times 10^{12}$ /л; тромбоциты — 310×10^9 /л, лейкоциты — $10,0 \times 10^9$ /л; СОЭ — 35 мм/ч, палочкоядерные нейтрофилы — 2%, сегментоядерные нейтро-

NS5 — не обнаружены. Люминесцентная микроскопия мокроты: обнаружены кислотоустойчивые микобактерии — КУМ (+). В посеве мокроты МБТ не выделены. ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС — 98 в 1 минуту. ЭОС нормального расположения, проводимость, реполяризация не нарушена. Функция внешнего дыхания: обструктивные нарушения без снижения ЖЕЛ. Уровень CD4+ лимфоцитов — 58 в 1 мкл. Вирусная нагрузка 3 197 011 копий РНК ВИЧ в 1 мл.

Обзорная рентгенограмма легких в прямой передней, задней, правой и левой боковой проекциях: боковые синусы свободны с обеих сторон. Отмечается снижение прозрачности по всем легочным полям за счет милиарной диссеминации. Корни фиброзно уплотнены, малоструктурны. Тень сердца не расширена и не изменена, диафрагма без особенностей (рис. 2).



Рис. 2. Обзорная рентгенограмма легких в прямой передней и задней проекциях

Fig. 2. Plain X-ray of the lungs in direct anterior and posterior projections

филы — 80%, эозинофилы — 2%, лимфоциты — 12%, моноциты — 4%. Анизоцитоз +. Общий анализ мочи: удельный вес — 1010, желтая, щелочная, белок — 0,099 г/л, сахар — нет, лейкоциты 2–3 в поле зрения, эритроциты измененные 0–1 в поле зрения. Биохимический анализ крови: общий билирубин — 9,0 мкмоль/л, непрямой билирубин — 9,0 мкмоль/л, АЛТ — 0,06, АСТ — 0,63 мкмоль/л, креатинин — 78,4 мкмоль/л, глюкоза — 5,71 мммоль/л, общий белок — 72,2 г/л, альбумин — 31,0 г/л. Маркеры на ХВГ: HBsAg — не обнаружен, антитела (IgG, IgM) к антигенам HCV — обнаружены, anti-HCV к а/г core — обнаружены, anti-HCV к а/г NS3 — не обнаружены, anti-HCV к а/г NS4 — обнаружены, anti-HCV к а/г

Основной диагноз. ВИЧ-инфекция в стадии вторичных заболеваний IV В. Фаза прогрессирования на фоне АРТ. Милиарный туберкулез. КУМ (+). I ГДН. Сопутствующий диагноз. Хронический вирусный гепатит С, минимальная активность. Анемия легкой степени тяжести. Хронический парапроктит, свищевая форма (транссфигтерный), ремиссия. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, в стадии ремиссии. Хроническая вертебробазилярная недостаточность. Пресбиопия. Хронический бронхит без обструктивного компонента.

Лечение. Противотуберкулезная терапия с 27.05.22 по 1-му режиму химиотерапии: изониазид 0,6, рифампицин 0,45, этамбутол 1,6, пиразинамид 1,5 проводится под контролем медицинского

персонала. Продолжал АРТ: тенофовир 300 мг, ламивудин 300 мг, эфавиренз 600 мг. С 6.07.22 начал получать зидовудин 300 мг 2 раза в день, ламивудин 300 мг 1 раз в день, дарунавир 800 мг+ритонавир 100 мг 1 раз в день. На фоне лечения менее чем через 3 месяца (17.08.2022) вирусная нагрузка снизилась до 806 (с 3 197 011) копий РНК ВИЧ (таблица, рис. 3).

ная: единичные очаги диссеминации в легких. На ЦФГ 30.11.22 — единичные очаговые тени в верхних долях легких, без динамики. С декабря пациент переведен на фазу продолжения противотуберкулезной терапии по 1 режиму. Сохранились жалобы на периодическую слабость.

При плановом исследовании 15.09.22 число CD4-лимфоцитов составило 877 в 1 мкл, что под-

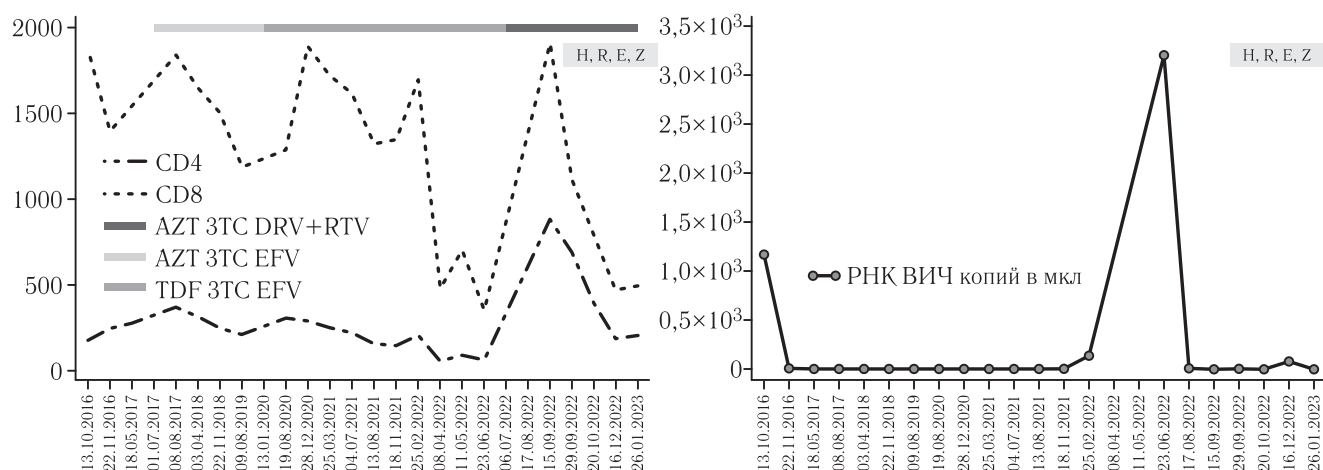


Рис. 3. Динамика числа CD4-лимфоцитов, РНК ВИЧ и даты коррекции терапии

Fig. 3. Dynamics of the number of CD4 lymphocytes, HIV RNA and the date of therapy adjustment

Несмотря на положительную динамику лабораторных показателей с 20.08.22 у пациента появились жалобы на острые боли в грудной клетке слева, повышение температуры тела до 38,3° С, головокружение, кашель с мокротой, усиление слабости. Выполнена ЦФГ 22.08.22 — изменений в динамике не установлено, в предыдущей ЦФГ было отмечено уменьшение очагов диссеминации с обеих сторон.

К лечению добавлены в течение 6 дней: 0,5% раствор глюкозы, 0,9% раствор натрия хлорида, раствор преднизолона 3% внутривенно (60 мг в сутки), раствор диклофенака 2,5% по 3 мл внутримышечно при лихорадке. Через 3 дня пациент отмечал уменьшение интенсивности жалоб: сохранялась только слабость и кашель с мокротой по утрам. В течение этого времени противотуберкулезные препараты и АРТ не меняли. В дальнейшем пациент периодически предъявлял жалобы на кожный зуд на фоне приема препаратов и слабость.

В общем анализе крови от 8.09.22: гемоглобин — 92 г/л; эритроциты — $3,03 \times 10^{12}$ /л; тромбоциты — 109×10^9 /л, лейкоциты — $9,3 \times 10^9$ /л; СОЭ — 60 мм/ч, палочкоядерные нейтрофилы — 4%, сегментоядерные нейтрофилы — 72%, эозинофилы — 14%, лимфоциты — 8%, моноциты — 2%. На ЦФГ 15.09.22 — динамика положитель-

тверждает развитие ВСВИ. Но темпы роста их числа менее чем за 3 месяца в 15,1 раза ни в нормативных документах, ни в научных публикациях мы не встречали. Дальнейшее динамическое наблюдение больного, получавшего лечение под контролем медицинского персонала, показало, что число CD4-лимфоцитов вновь начало сокращаться. К концу года оно составило 184 в 1 мкл (см. таблицу). При этом показатели вирусной нагрузки колебались в интервале от неопределяемой до 80 789 копий РНК ВИЧ. У остальных пациентов, находившихся в отделении с аналогичным диагнозом, такое не наблюдалось. То есть предположить некачественную работу лаборатории не приходится.

На обзорной рентгенограмме грудной клетки 23.01.23 — легочные поля удовлетворительной прозрачности с единичными очаговыми тенями мелкого диаметра. Динамика положительная в виде практически полного рассасывания очагов диссеминации. Пациент продолжает противотуберкулезное лечение по фазе продолжения лечения по 1-му режиму химиотерапии: изониазид — 0,6, рифабутин — 0,15 и принимает АРТ. У него сохраняются жалобы на периодический редкий кашель с мокротой и слабость. В общем анализе крови от 6.02.23: гемоглобин — 106 г/л; эритроциты — $3,36 \times 10^{12}$ /л; тромбоциты — 160×10^9 /л,

лейкоциты — $7,5 \times 10^9/\text{л}$; СОЭ — 58 мм/ч, палочкоядерные нейтрофилы — 2%, сегментоядерные нейтрофилы — 45%, эозинофилы — 23%, лимфоциты — 21%, моноциты — 9%. При лабораторном исследовании 23.01.23 число CD4-лимфоцитов — 204 в 1 мкл, CD8-лимфоцитов — 492 в 1 мкл, CD3-лимфоцитов — 692 в 1 мкл, CD4/CD8 — 0,41, вирусная нагрузка — неопределяемая.

Флюорография грудной клетки от мая 2023 года: пневмофиброз, единичные мелкие плотные очаги в обоих легких, представлена на рис. 4.



Рис. 4. Обзорная рентгенограмма легких в прямой передней и задней проекциях
Fig. 4. Plain X-ray of the lungs in direct anterior and posterior projections

В июне 2023 года пациенту установлена 3-я группа диспансерного наблюдения по туберкулезу. Пациент освобожден из МЛС по концу срока с клиническим излечением туберкулеза легких для дальнейшего амбулаторного наблюдения по месту жительства.

Обсуждение. Как следует из данного клинического наблюдения у больного туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, возможно парадоксальное увеличение числа CD4-лимфоцитов (в 15 раз) при воспалительном синдроме восстановления иммунитета с последующим резким снижением. При этом имеют место колебания показателей вирусной нагрузки. Причина этого не совсем понятна. В настоящее время существуют лишь гипотезы.

На сегодняшний момент принята следующая модель патогенеза ВСВИ при туберкулезе.

1. Иммунная супрессия, связанная с ВИЧ, приводит к пролиферации микобактерий в макрофагах.

2. АРТ приводит к увеличению числа CD4-лимфоцитов, в то время как ответ Th1-клеток остается дисрегуляционным. Передача сигналов интерфе-

рона приводит к бурному иммунному ответу против инфицированных микобактериями клеток.

3. Этот первичный иммунный ответ на туберкулез включает активацию Toll-подобных рецепторов, что приводит к двустороннему воспалительному каскаду с участием инфламмосомы с последующей активацией каспазы и повреждением тканей, а также активацией цитокинов, включая ФНО, интерлейкин-6 и интерлейкин-12.

4. Этот воспалительный каскад активирует нейтрофилы, особенно интерлейкин-1, и они мигри-

руют в пораженные органы, что приводит к повреждению тканей, опосредованному матриксными металлопротеиназами.

При ВСВИ начало АРТ приводит к восстановлению многих аспектов иммунного ответа на туберкулез, в то время как другие остаются нарушенными. Например, количество Т-клеток CD4 может увеличиваться, но соотношение клеток памяти и наивных субпопуляций остается несбалансированным [11].

В 2015 году роль Т-клеток была изучена V. Naridas и соавт., которые обнаружили высокий уровень числа Т-клеток до начала АРТ: HLA-DR, CD45RO, CCR5 и OX40, экспрессирующих Т-клетки CD4, и Т-клетки эффекторной памяти Fas CD8 в значительной степени связаны с развитием ВСВИ при туберкулезе. Подтверждает объяснение данного факта результат исследования R. Tiburcio и соавт. АРТ увеличивает активацию, пролиферацию и цитотоксичность Т-лимфоцитов у больных туберкулезом с ВСВИ. Также у пациентов наблюдаются более высокие частоты цитотоксических

CD8+Т-лимфоцитов, на которые не влияет АРТ. Более того, у этих пациентов наблюдаются более высокие уровни активированных (HLA-DR+) и профилирующих (Ki-67+) CD4+Т-клеток после начала АРТ, чем у пациентов без ВСВИ. Существуют значительные отрицательные корреляции между общим количеством CD4+ Т-клеток и частотой цитотоксических CD8+ Т-клеток, что может указывать на наличие компенсаторных механизмов элиминации инфицированных микобактериями клеток перед лицом тяжелой CD4+ Т-клеточной лимфопении [12]. Кроме того, отмечена потенциальная прогностическая ценность числа CD14+CD16+ -моноцитов и уровня в плазме СРБ,

ФНО, интерлейкина-6 и CD14 для ВСВИ [13–15]. Моноциты, по-видимому, непосредственно участвуют в производстве провоспалительных цитокинов, таких как ФНО и интерлейкин-6 [14].

Вероятнее всего, у нашего пациента изначально был высокий пул активированных клеток иммунной системы, что и спровоцировало такой парадоксально высокий подъем числа CD4-лимфоцитов, который был нами зафиксирован.

Заключение. Подходы к формированию критериев оценки эффективности лечения больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, требуют дальнейших исследований и дополнительных рекомендаций.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В. и др. Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией // *Эпидемиология и инфекционные болезни, актуальные вопросы*. 2017. № 6. 80 с. [Pokrovsky V.V., Yurin O.G., Kravchenko A.V. et al. National recommendations for clinical observation and treatment of patients with HIV infection. *Epidemiology and infectious diseases, current issues*, 2017, No. 6, 80 pp. (In Russ.).]
2. Лекции по ВИЧ-инфекции /под ред. В. В. Покровского. 2-е изд. перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 848 с.: ил. [Lectures on HIV infection /edited by V. V. Pokrovsky. 2nd ed. reworked and additional. Moscow: Publishing house GEOTAR-Media, 2023. 848 p.: ill. (In Russ.).]
3. Sereti I., Rodger A.J., French M.A. Biomarkers in immune reconstitution inflammatory syndrome: signals from pathogenesis // *Curr. Opin. HIV AIDS*. 2010. No. 5. P. 504–510.
4. French M.A., Mallal S.A., Dawkins R.L. Zidovudine-induced restoration of cell-mediated immunity to mycobacteria in immunodeficient HIV-infected patients // *AIDS*. 1992. No. 6. P. 1293–1297. doi: 10.1097/00002030-199211000-00009.
5. Namale P.E., Abdullahi L.H., Fine S., Kamkuemah M., Wilkinson R.J., Meintjes G. Paradoxical TB-IRIS in HIV-infected adults: a systematic review and meta-analysis // *Future Microbiol.* 2015. No. 10. P. 1077–1099. doi: 10.2217/fmb.15.9.
6. Van Rie A., Sawry S., Link-Gelles R., Madhi S., Fairlie L., Verwey C., Mahomed N., Murdoch D., Moultrie H. Paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome in children // *Pediatr. Pulmonol.* 2016. No. 51. P. 157–164. doi: 10.1002/ppul.23221.
7. Michailidis C., Pozniak A.L., Mandalia S., Basnayake S., Nelson M.R., Gazzard B.G. Clinical characteristics of IRIS syndrome in patients with HIV and tuberculosis // *Antivir. Ther.* 2005. No. 10 (3). P. 417–422.
8. Chakrabarti L.A., Lortholary O. IRIS: a paradoxical inflammatory reaction in patients treated simultaneously for tuberculosis and HIV // *Med. Sci. (Paris)*. 2015. No. 31 (1). P. 53–59.
9. Autran B., Carcelain G., Li T. S., Blanc C., Mathez D., Tubiana R., Katlama C., Debré P., Leibowitch J. Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4+T-cell homeostasis and function in advanced HIV disease // *Science*. 1997. No. 277 (5322). P. 112–116.
10. Fleury S., Rizzardi G.P., Chapuis A., Tambussi G., Knabenhans C., Simeoni E., Meuwly J.-Y., Corpataux J.-M., Lazzarin A., Miedema F., Pantaleo G. Long-term kinetics of T cell production in HIV-infected subjects treated with highly active antiretroviral therapy // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2000. Vol. 97, No. 10. P. 5393–5398.
11. Quinn C.M., Poplin V., Kasibante J., Yuquimpo K., Gakuru J., Cresswell F. V., Bahr N.C. Tuberculosis IRIS: Pathogenesis, Presentation, and Management across the Spectrum of Disease // *Life (Basel)*. 2020. Vol. 10, No. 11. P. 262.
12. Tiburcio R., Narendran G., Barreto-Duarte B., Queiroz A.T.L., Araujo-Pereira M., Anbalagan S., Nayak K., Ravichandran N., Subramani R., Antonelli L.R.V., Satagopan K., Anbalagan K., Porter B. O., Sher A., Swaminathan S., Sereti I., Andrade B.B. Frequency of CXCR3+ CD8+T-Lymphocyte Subsets in Peripheral Blood Is Associated With the Risk of Paradoxical Tuberculosis-Associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome Development in Advanced HIV Disease // *Front. Immunol.* 2022. No. 13. P. 873985. doi: 10.3389/fimmu.2022.873985.
13. Andrade B.B., Singh A., Narendran G., Schechter M.E., Nayak K., Subramanian S., Anbalagan S., Jensen S.M., Porter B.O., Antonelli L.R. et al. Mycobacterial antigen driven activation of CD14+ +CD16- monocytes is a predictor of tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome // *PLoS Pathog.* 2014. No. 10. P. e1004433.

14. Narendran G., Andrade B.B., Porter B.O., Chandrasekhar C., Venkatesan P., Menon P.A., Subramanian S., Anbalagan S., Bhavani K.P., Sekar S. et al. Paradoxical tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome (TB-IRIS) in HIV patients with culture confirmed pulmonary tuberculosis in India and the potential role of IL-6 in prediction // *PLoS One*. 2013. No. 8. P. e63541.
15. Tan H.Y., Yong Y.K., Andrade B.B., Shankar E.M., Ponnampalavanar S., Omar S.F., Narendran G., Kamarulzaman A., Swaminathan S., Sereti I. et al. Plasma interleukin-18 levels are a biomarker of innate immune responses that predict and characterize tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome // *AIDS*. 2015. No. 29. P. 421–431.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 11.10.2023

Авторство. Вклад в концепцию и план исследования — В. С. Боровицкий, О. П. Фролова. Вклад в сбор данных — В. С. Боровицкий. Вклад в анализ данных и выводы — В. С. Боровицкий, О. П. Фролова. Вклад в подготовку рукописи — В. С. Боровицкий, О. П. Фролова.

Сведения об авторах:

Боровицкий Владислав Семенович — доктор медицинских наук, научный сотрудник федерального казенного учреждения «Научно-исследовательский институт Федеральной службы исполнения наказаний»; 119991, Москва, ГСП-1, Житная ул., д. 14; врач-фтизиатр филиала «Туберкулезная больница» федерального казенного учреждения здравоохранения «Медико-санитарная часть № 43 Федеральной службы исполнения наказаний России»; 613040, Кировская область, г. Кирово-Чепецк, проезд Западный; e-mail: qwertyuiop54@yandex.ru; Scopus ID 57211120646, ORCID 0009–0007–5964–7051; SPIN 2339–8735;

Фролова Ольга Петровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии имени М. И. Перельмана Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119992, Москва, Трубецкая ул., д. 8 стр. 2; профессор кафедры фтизиатрии лечебного факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2; e-mail: opfrolova@yandex.ru; ORCID 0000–0002–2372–5341; SPIN 2681–9353.