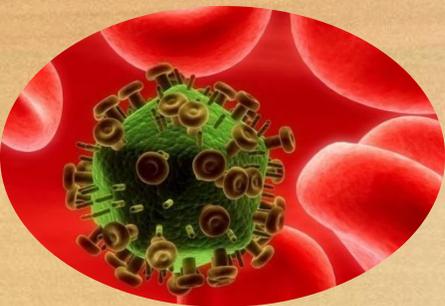


*Уральский Государственный Медицинский Университет
Кафедра фтизиатрии и пульмонологии*

Зав.каф.: Скорняков Сергей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор.

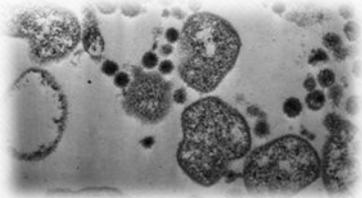


**ВСВИС: воспалительный
синдром восстановления
иммунной системы
при ко-инфекции
(ВИЧ/Тбс)**

Руководитель: Ассистент, к.м.н Сабадаш Е. В.

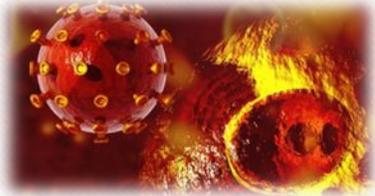
Екатеринбург, 2015 г

Выполнили: студенты ОЛД-515 Анискевич Н. С., Галиуллин Е. Р.



Цели:

- Определить факторы возникновения и развития Воспалительного синдрома восстановления иммунной системы(ВСВИС)
- Рассмотреть патогенез, современные критерии диагностики синдрома,
- Проанализировать клинико-лабораторные данные, проблемы лечения ВСВИС при коинфекции (ВИЧ/Тбс)
- Оценить степень приверженности антиретровирусной терапии больных с ВИЧ-инфекцией.



Задачи:

- 1. Рассмотреть патогенез ВСВИС у больных с ВИЧ-инфекцией на примере коинфекции (ВИЧ/туберкулез)
- 2. Проследить влияние проявлений ВСВИС на приверженность антиретровирусной терапии больных ВИЧ-инфекцией
- 3. Изучить факторы, которые могут способствовать отсутствию должного эффекта ВААРТ у больных при коинфекции
- 4. Исследовать взаимосвязь между клинико-лабораторными признаками ВСВИС и различными вариантами взаимоотношения ВИЧ-инфекции и Туберкулеза при коинфицировании.

История

ОТКРЫТИЕ ВСВИС:

- В середине 1997 – начале 1998 у больных ВИЧ-инфекцией несколько недель принимавших АРВТ впервые были описаны случаи атипичного течения ЦМВ-ретинита и абсцедирующей периферической лимфаденопатии, вызванной *Mycobacterium avium-intracellulare*.

ВСВИС (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome – IRIS)

- Воспалительный синдром восстановления иммунной системы развивается у больных ВИЧ-инфекцией в течение 3 месяцев после начала ВААРТ и проявляется усугублением клинических признаков/ манифестацией вторичных заболеваний на фоне достоверно доказанной эффективности АРВТ (снижением РНК ВИЧ в плазме крови, повышение CD4+ Lymph).

Патогенез

- *Количественное и качественное восстановление патогенспецифического клеточного и гуморального иммунного ответа против различных возбудителей!*

ВИЧ БЕЗ ЛЕЧЕНИЯ

ВААРТ:

ВИЧ+ --- Вторичный ИД---
уменьшение реакций
воспаления---присоединение
новых и прогрессирование
явных и латентных форм
заболеваний.

ВИЧ НА ФОНЕ

ЭФФЕКТИВНОГО ВААРТ:

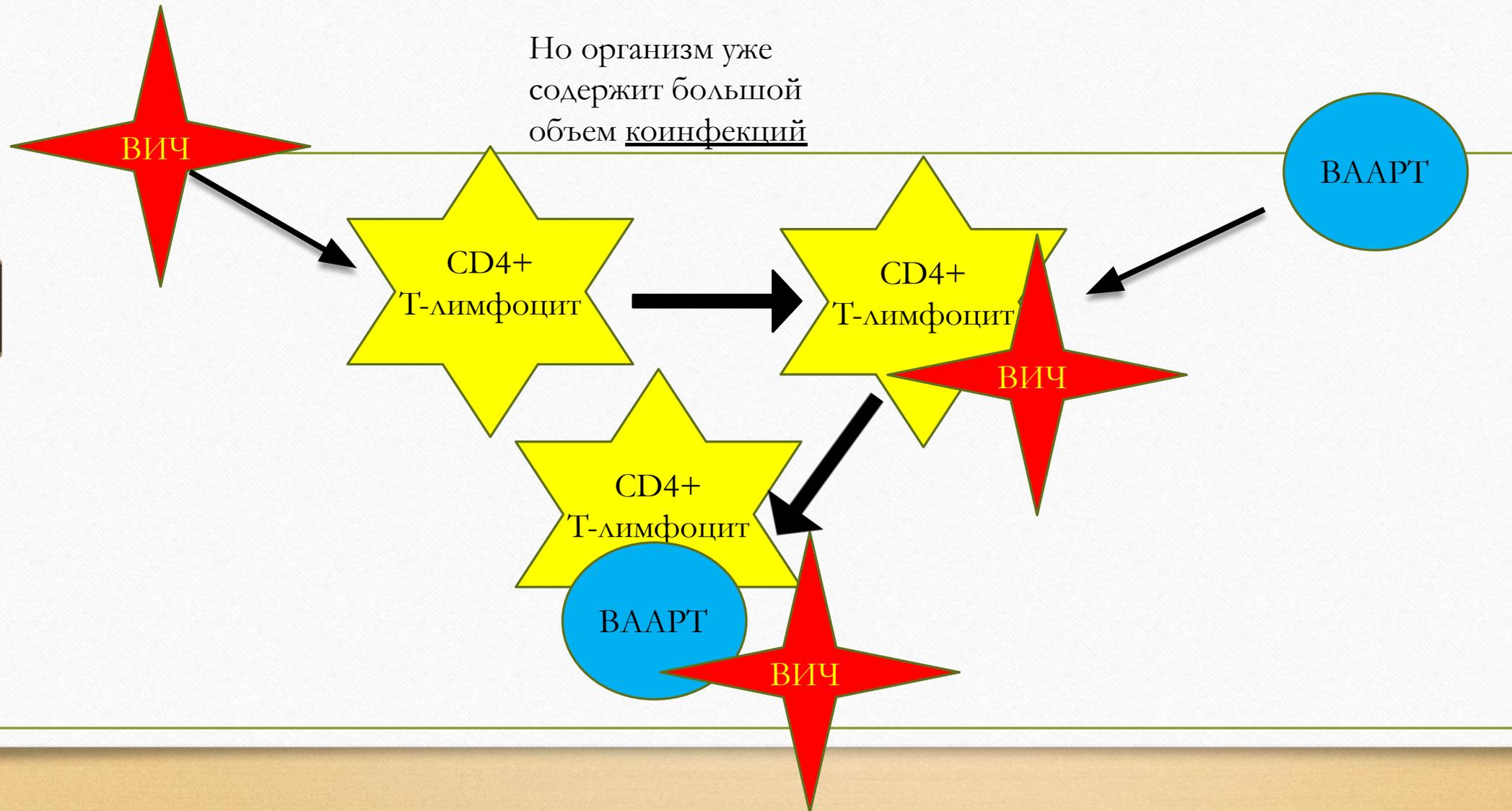
ВИЧ+ (ВААРТ+)---3 мес---
ВСВИС---восстановление
воспалительных реакций ---
«размаскировывание»
симптомов вторичных
инфекций.

ВСВИС не развивается у некоторых ВИЧ+ пациентов на фоне ВААРТ:

- **ПРИЧИНА:** генетическая предрасположенность к развитию ВСВИС. Цитокинетический профиль: **повышенный уровень ИЛ-6** (противовоспалительный эффект) по данным исследований способствует повышению частоты ВСВИС.

Инфицирование ВИЧ

Но организм уже
содержит большой
объем коинфекций



ВИЧ+ организм

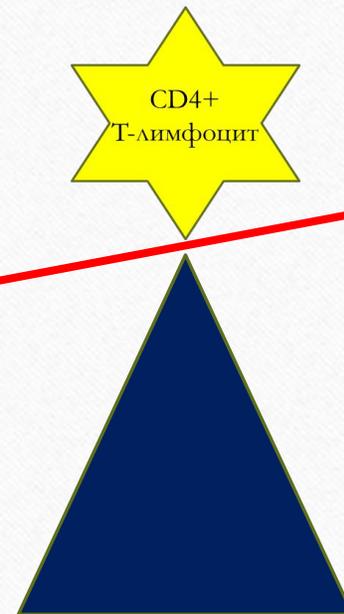
ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ
популяции Т- лимфоцитов
Th1, Th17 и др.

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬ
НЫЕ популяции Т-
лимфоцитов



Воспалительный баланс ИС при ВСВИС (ВИЧ+)

**ПРОВОСПАЛИТЕЛЬ
НЫЕ** популяции Т-
лимфоцитов
Th1, Th17 и др.

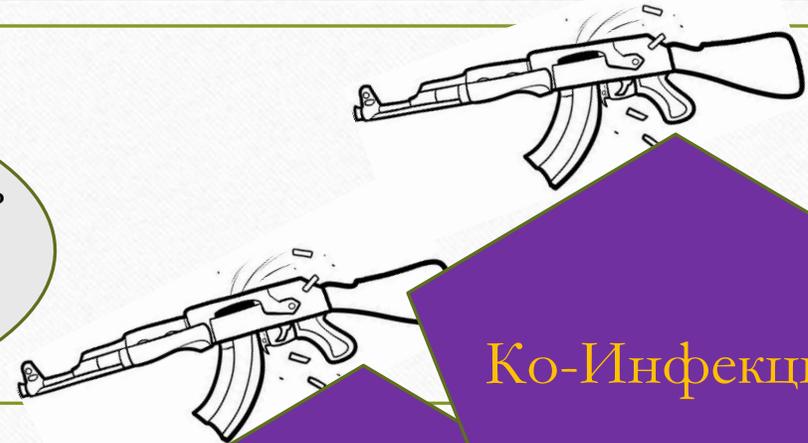


**ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬ
НЫЕ** популяции Т-
лимфоцитов

Реакция ВСВИС

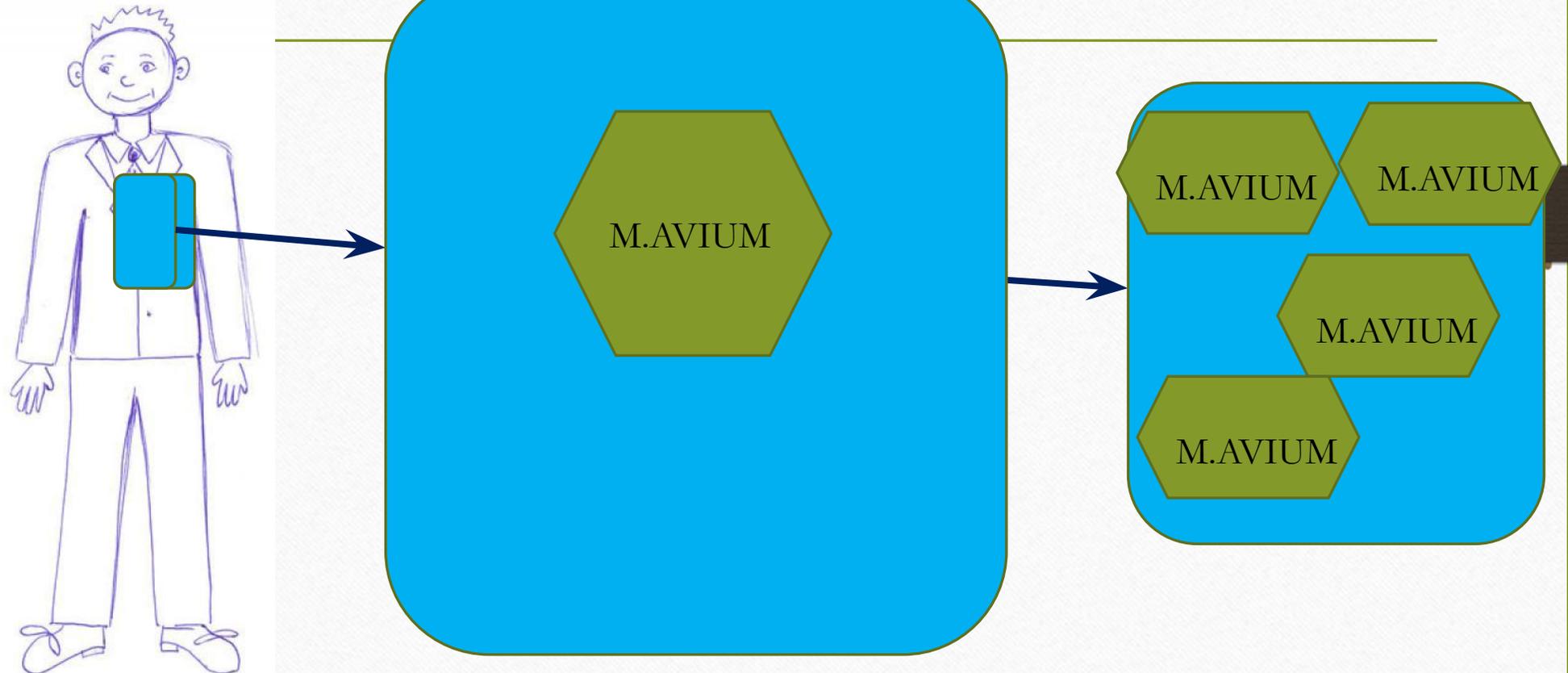


Нас уже разбудили и остановить
ни кто не сможет это будет
СПАРТА!!!! УРА



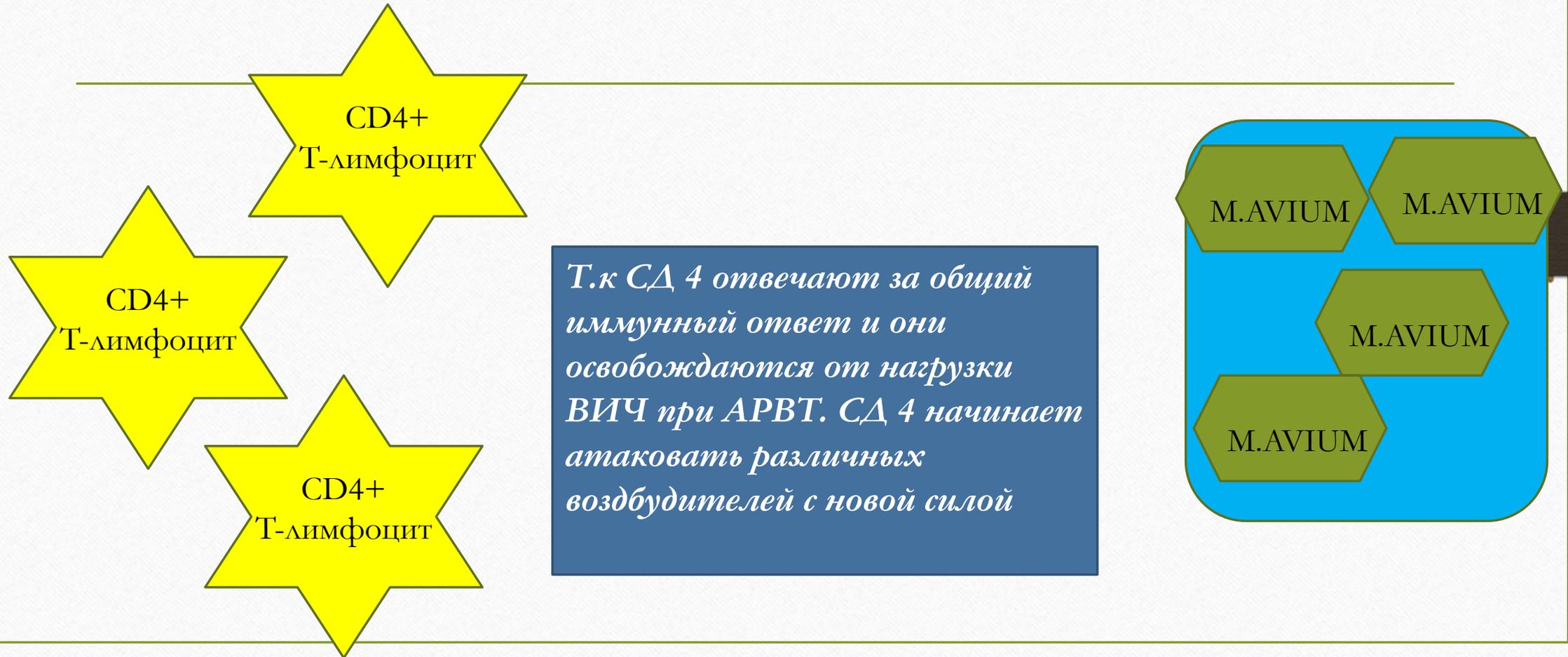
ВСВИС на примере туберкулеза

- у больных СПИД встречаются атипичные микобактерии, такие как *Mycobacterium avium*.



ВСВИС

CD4 – на начальном этапе не увеличивается!!!
Они просто мигрируют туда куда это необходимо



Сроки возникновения, проявления и исходы ВСВИ

«Стаж» ВИЧ-инфекции (годы)	Сроки ВСВИ	Доминирующий клинический синдром ВСВИ	Исход ВСВИ
9	1 неделя	Гнойный менингоэнцефалит (сепсис)	Смерть
7	2,5 мес.	Токсоплазмоз головного мозга: левосторонний гемипарез с интеллектуально-мнестическими расстройствами	Улучшение состояния
8	2 недели	Правосторонняя нижнедолевая пневмония	Улучшение состояния
5	4 мес.	Инфильтративный туберкулез легких, осложненный левосторонним экссудативным плевритом	Улучшение состояния
8	1 мес.	Миллиарный туберкулез легких Лимфомы головного мозга	Смерть
7	6 мес.	Хроническая HCV-инфекция, декомпенсация цирроза печени	Смерть
10 лет	2,5 мес.	Неходжкинская лимфома	Смерть
9 лет	12 мес.	Генерализованная ВЭБ-инфекция Ходжкинская лимфома	Смерть

Клинические проявления ВСВИС:

=ДИНАМИКА ВТОРИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

А) Возникновение или обострение Тбс; 11-30%

Б) Нетуберкулезные микобактериозы

В) ЦМВ-инфекция

Г) Криптококковый менингит

Лабораторные проявления

ВСВИС:

=ПРИЗНАКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВААРТ

1) ВН – снижение РНК ВИЧ не менее, чем на 1 log 10 копий /

мкл

2) ИО – прирост числа CD4+

Lymph

Клинические ситуации ВСВИС, проявляющегося симптомами активного Тбс:

- 1 Ранее установленный Тбс + ПТТ + АРВТ = ВСВИС, связанный с Тбс (парадоксальный синдром – ухудшение клинической картины Тбс несмотря на ПТТ)
- 2 АРВТ --- ВСВИС, связанный с Тбс (выявляющий синдром – Тбс впервые манифестировал)

Критерии диагностики Парадоксального ВСВИС, связанного с ТЬс, у пациентов с подтвержденной ВИЧ-инфекцией:

- | | |
|---|---|
| 1 | ТЬс диагностирован перед началом АРВТ |
| 2 | Улучшение или стабилизация состояния пациента на фоне адекватной химиотерапии перед началом ВААРТ |
| 3 | Появление симптомов ВСВИС не позднее 3 мес от начала или возобновления АРВТ после перерыва или смены режима терапии вследствие неудачного лечения |

4

Большие клинические критерии

- появление новых или увеличение ужеимеющихся ЛУ
- появление новых или ухудшение имеющихся симптомов Тбс, неврологических симптомов, серозитов

Малые клинические критерии

- появление новых или ухудшение общих симптомов Тбс (лихорадка, повышенная потливость)
- -появление новых или ухудшение респираторных симптомов Тбс(одышка, кашель), абдоминальных симптомов, связанных с перитонитом гепатомегалией, спленомегалией внутрибрюшной лимфаденопатией.

Ко – Инфекция: Туберкулеза/ВИЧ

- Развитие *парадоксального* ВСВИС, связанного с Тбс и зависимость смертности от начала терапии:

**ПТТ ---ДО 30 ДНЕЙ ---ВААРТ=
СМЕРТНОСТЬ 5,4%/100 ПАЦ/ В
1Й ГОД ВААРТ**

**ПТТ---ДО ОКОНЧАНИЯ
КУРСА---ВААРТ
=СМЕРТНОСТЬ 12,1%/100 ПАЦ/
В 1Й ГОД ВААРТ**

Необходимо исключить альтернативные состояния и заболевания:

- -неудачное лечение Тбс
- -плохая приверженность к лечению Тбс
- - другие вторичные заболевания
- -нежелательные реакции на ЛС

Критерии диагностики *выявляющего* ВСВИС, связанного с Тбс:

1	На момент начала АРВТ пациент не получал лечения по поводу Тбс
2	В первые 3 мес АРВТ диагностирован активный Тбс с выраженными воспалительными проявлениями

ИСТИННОЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЕ Тbc:

- - нет связи с началом АРВТ
- - прогрессирование процесса клинически малозаметно

Приверженность АРВТ ВИЧ-инфицированного (по ВОЗ)

- Хорошая >95% от объема назначенной терапии
- Средняя 85-94%
- Низкая <85%

При противоречивых показателях ВН и ИО ориентируются на ВН

- Показатели неэффективности ВААРТ перепроверяются через 4 нед.
- Не проводят исследование менее чем через 4 нед после вакцинации или инфекционного заболевания

Причины неэффективности ВААРТ:

- несоблюдение режима лечения
- лекарственноустойчивый ВИЧ

Контроль эффективности ВААРТ:

ВН	ИО
-перед началом ВААРТ	- перед началом (исх. Уровень)
-через 4 нед (при уменьшении ВН менее, чем в 10 р – коррекции тер. и на 8 нед – контроль)	- 1 год: к. 12 нед (4 р/ год)
- через 12 нед	- 2 год и более:
-через к. 12 нед (4 р/нед)	<350 клеток/ мкл → 4 р / год
С 24 нед - не определяется	>350 клеток/мкл → 2р/год

Последствия ВСВИС



ЛЕЧЕНИЕ ВСВИС:

-продолжение **АРВТ** (пожизненно)
Хорошая приверженность АРВТ
ВИЧ-инфицированного (>95% по
ВОЗ)

ПТТ (6-24 мес, стратегия
DOTS- прием препаратов в
присутствии мед.работника,
форма ТБ-01)

Симптоматическое **лечение вторичных инфекций:**

- НПВС,
- ГКС в тяжелых ситуациях (преднизолон 1 мг/кг/сут,
курс- 1-4 недели, после 2 недель усугубление ИД)

- -Учет ЛУ МБТ (определяется ускоренными молекулярно-генетическими и культуральными методами)
- При исходном уровне CD4+ Lymph :

<100 клеток/мкл: ПТТ ---2- нед---АРВТ

100-350 клеток/мкл: ПТТ ---2 мес---АРВТ

- -При развитии Тbc у больного ВИЧ-инфекцией на фоне ВААРТ последнюю следует продолжить
- Всем больным с CD4+ Lymph менее 200 клеток/мкл показана профилактика пневмоцистоза.

АРВТ – как инструмент профилактики Тбс у больных ВИЧ:

Доказано, что своевременное назначение АРВТ, до развития вторичных заболеваний и выраженного ИД, снижает вероятность Тбс на 54-92% (причём выраженность эффективности зависит от исходного уровня CD4+ Lymph)

В долгосрочной перспективе заболеваемость Тбс на фоне АРВТ зависит от изменения количества CD4 клеток с течением времени

Список сокращений:

- **ВСВИС**- воспалительный синдром восстановления иммунной системы
- **Тбс**-туберкулез
- **ПТТ**-противотуберкулезная терапия
- **ИО** - иммунологический ответ
- **ИД**-иммунодефицит
- **CD4+ Lymph** - лимфоциты

IL-6 – интерлейкин - 6

ВИЧ- вирус иммунодефицита человека

АРВТ-антиретровирусная терапия / **ВААРТ** – высокоактивная антиретровирусная терапия

ЦМВ-цитомегаловирус

ВГЛУ-внутригрудные лимфатические узлы

Rg - рентген

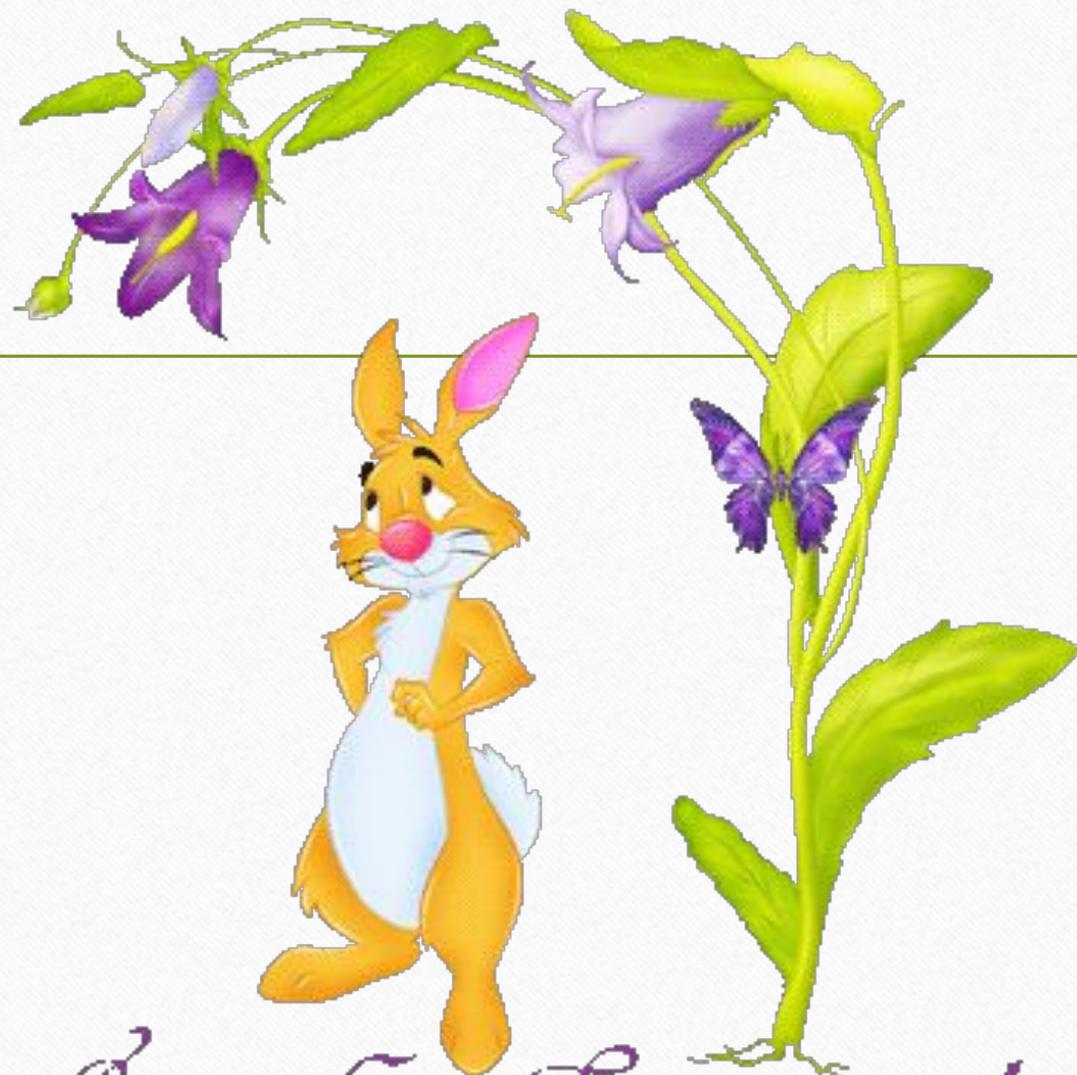
ВН- вирусная нагрузка

ЛТИ- латентная туберкулезная инфекция

ЛУ МБТ- лекарственная устойчивость микобактерии туберкулеза

Список литературы:

- « ВИЧ-инфекция» Говард Либман, Харви Дж.Макадон, 2013 г.
- «ВИЧ-инфекция и СПИД. Национальное руководство», краткое издание, под ред . В.В. Покровского,2013 г
- «Туберкулез и ВИЧ-инфекция у взрослых» руководство Зимина В.Н., Кошечкин В.А. 2014 г
- «Туберкулез» Учебное пособие, Кошечкин В.А., Иванова З.А. 2007 г.



Спасибо за внимание!