

РОЛЬ АЛЛЕРГОЗОВ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ (ПО ДАННЫМ МЕТААНАЛИЗА)

С.А.Нора, Г.С.Архипов, И.Г.Кропачев, Е.И.Архипова

ROLE OF ALLERGIES IN DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF HIV-INFECTION

S.A.Nora, G.S.Arkhypov, I.G.Kropachev, E.I.Arkhypova

Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, Sergey.Nora@novsu.ru

Представлен краткий литературный обзор имеющихся научных данных о развитии аллергических реакций на фоне ВИЧ-инфекции. Рассмотрены основные статистические сведения по ВИЧ-инфекции и аллергическим заболеваниям на территории Российской Федерации. В статье даны сведения о развитии аллергических реакций у ВИЧ-инфицированных пациентов на основании клинических и лабораторных данных. Особое внимание при изучении аллергий у ВИЧ-инфицированных отводится лекарственной аллергии, так как аллергические реакции на определенные лекарственные препараты могут усложнить подбор антиретровирусной терапии и лечения коморбидных состояний. Лекарственная аллергия рассмотрена для каждой из основных групп лекарственных препаратов, применяемых для антиретровирусной терапии ВИЧ-инфицированных пациентов, приведены конкретные примеры антиретровирусных препаратов, на которые чаще всего развивается аллергическая реакция.

Ключевые слова: ВИЧ, аллергия, инфекция, иммунитет, лекарственная аллергия

Для цитирования: Нора С.А., Архипов Г.С., Кропачев И.Г., Архипова Е.И. Роль аллергозов в диагностике и лечении ВИЧ-инфекции (по данным метаанализа) // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2021. №1(122). С.67-70. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.1\(122\).67-70](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.1(122).67-70).

The paper gives a brief literature review of the development of allergic reactions associated with HIV infection. Main statistic data of HIV and allergic diseases in the Russian Federation was reviewed. Information on the development of allergic diseases in HIV-infected patients based on clinical and laboratory data is presented. Special attention in the study of allergies in HIV-infected patients is paid to drug hypersensitivity since allergic reactions to certain drugs may complicate the selection of antiretroviral therapy and treatment of comorbidity. Drug hypersensitivity is considered for each class of drugs used for antiretroviral therapy in HIV-infected patients. Certain examples of antiretroviral drugs that often develop allergic reactions are given.

Keywords: HIV, allergy, infection, immunity, drug hypersensitivity

For citation: Nora S.A., Arkhypov G.S., Kropachev I.G., Arkhypova E.I. Role of allergies in diagnostics and treatment of HIV-infection // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2021. №1(122). P.67-70. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.1\(122\).67-70](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.1(122).67-70).

Актуальность

На сегодняшний день ВИЧ-инфекция является актуальной социально-значимой проблемой. Инфекция ВИЧ – хроническое заболевание, вызываемое вирусом иммунодефицита человека 1 или 2 типа, характеризующееся поражением иммунной системы, а именно иммунокомпетентных клеток, экспрессирующих на своей поверхности CD4-рецепторы.

Ситуация с распространением ВИЧ-инфекции меняется в зависимости от региона и временного промежутка, однако отмечается общая тенденция к увеличению [1], о чем говорит статистика заболеваемости ВИЧ-инфекцией по России [2]. Количество серопозитивных результатов лабораторного скрининга по ВИЧ-инфекции также показывает закономерный рост (см. табл.) [3], который, с одной стороны, связан с большим охватом скринингом ВИЧ-инфекции, а с другой стороны — общим ростом заболеваемости ВИЧ-инфекцией.

Количество новых выявленных серопозитивных к ВИЧ среди обследованных на антитела к ВИЧ в России с 2012 по 2018 гг., исключая детей с неустановленным диагнозом и обследованных анонимно

Год	Количество серопозитивных к ВИЧ
2012	72983
2013	81426
2014	93659
2015	101556
2016	104905
2017	109329
2018	106172

ВИЧ-инфекция и аллергозы

Аллергические заболевания представляют собой состояния, при которых развитие клинических симптомов связано с поступлением в сенсibilizированный организм специфического аллергена. Такие состояния сопровождаются, как правило, повышени-

ем продукции IgE-антител, которые при повторном контакте с причинно-значимым аллергеном способны вызвать аллергическую реакцию.

При первичном контакте аллергена с макроорганизмом происходит его контакт с антигенпрезентирующей клеткой, осуществляющей процессинг и презентацию аллергена Т-хелперам 2-го типа. Активация Т-хелперов 2-го типа приводит к активному синтезу ИЛ-4 и ИЛ-10, обеспечивающих дифференцировку наивных В-клеток, и синтезу ими специфических к презентованному аллергену иммуноглобулинов класса Е. Важно отметить, что продукция ИЛ-4 ингибирует деятельность Т-хелперов 1-го типа, что приводит к снижению активности клеточного звена иммунитета и снижению резистентности макроорганизма к внутриклеточным паразитам.

Развитие аллергической реакции у ВИЧ-инфицированных, несомненно, имеет важное клиническое значение. Отягощенный аллергический анамнез зачастую может осложнить подбор антиретровирусной терапии в связи с высоким риском развития лекарственной аллергии на определенные антиретровирусные препараты. Лекарственная аллергия в случае ВИЧ-инфекции, вероятно, не только провоцирует характерную аллергическую симптоматику у сенсibilизированного пациента, но и способна вызвать резистентность ВИЧ к определенным лекарственным средствам.

Механизмы формирования аллергии при ВИЧ-инфекции изучены недостаточно. Имеются предположения, что ВИЧ, вызывая хроническую инфекцию, является специфическим триггером развития аллергии [4]. При этом необходимо помнить, что предикторы развития аллергии у человека заложены в его генах [5-7], а вирус является лишь средством запуска каскада аллергических реакций.

Также имеется мнение, что аллергические реакции при ВИЧ-инфекции являются следствием извращения иммунной системы под действием глстной инвазии [8]. Такое предположение дополнительно подкрепляется тем фактом, что наличие аллергии у ВИЧ-инфицированных пациентов часто сопряжено с определенной степенью выраженности эозинофилии (по данным иммунограмм ВИЧ-инфицированных пациентов, состоящих на диспансерном учете в Центре «Хелпер», Великий Новгород).

Ранее исследователями была изучена структура аллергических заболеваний у ВИЧ-инфицированных. В результате было установлено, что аллергические заболевания у большей части (44,5%) обследуемых ВИЧ-инфицированных проявлялись аллергической крапивницей и лекарственной аллергией [9]. В другом исследовании показано, что лекарственная гиперчувствительность встречается в 100 раз чаще у ВИЧ-инфицированных, чем в общей популяции [10]. Также необходимо помнить о хронических ринитах и синуситах, бронхиальной астме, кожных болезнях, которые часто встречаются у ВИЧ-инфицированных и могут иметь аллергическую природу.

Раньше при приеме антиретровирусной терапии (АРВТ) для лечения ВИЧ-инфекции у пациентов отмечались кожные высыпания в более чем 50% слу-

чаев [11]. Сегодня используется 6 классов лекарственных препаратов АРВТ: нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ), ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ), ингибиторы протеазы (ИП), ингибиторы синтеза (ИС), ингибиторы интегразы (ИИ), ингибиторы цистеинцистеин рецептора хемокина 5 (CCR5).

Среди НИОТ наиболее выраженную аллергическую реакцию вызывает абакавир. Лекарственная аллергия при назначении абакавира отмечается в 2,3-9% случаев [12] и проявляется макулопапулезной или уртикартной сыпью [13]. ННИОТ также часто являются причиной аллергических реакций. В данной группе препаратов для АРВТ все препараты вызывают схожую клиническую картину при развитии аллергической реакции, однако чаще данные симптомы отмечаются при приеме неврирапина [14]. Связанная с приемом неврирапина сыпь проявляется в 15-32% случаев. Сыпь обычно носит макулопапулезный характер, проявляется в период от 10 дней до 6 недель от начала приема препарата, протекает в легкой форме и исчезает самостоятельно [15]. Другой представитель данной группы АРВТ — эфавиренз. Данный ННИОТ часто применяется в клинической практике при лечении ВИЧ-инфекции. Прием эфавиренза может вызывать сыпь легкой или средней степени тяжести в 4,6-20% случаев [16].

При назначении ингибиторов протеазы риск развития аллергических реакций составляет около 5%. При этом внутри данной группы АРВТ отсутствует перекрестная алергизация [14]. Ампренавир наиболее часто вызывает аллергические реакции (28%), в то время как фосампренавир ассоциирован с кожными высыпаниями лишь в 19% [17]. Сыпь обычно появляется через 2 недели после начала приема препарата. Легкие и средние формы не требуют специфического лечения и прекращения приема препарата. Частота высыпаний при приеме ритонавира/лопинавира составляет 2-4% [14]. Атазанавир и дарунавир реже всего вызывают аллергические реакции.

Ингибиторы слияния (энфувиртид) крайне редко провоцируют аллергические реакции (менее 1%). При развитии аллергической реакции отмечают сочетание повышенной температуры тела, кожных высыпаний, гепатита через неделю после начала приема препарата [18].

Ингибиторы CCR5 (маравирок) не вызывают аллергических реакций. Редкие случаи аллергических проявлений связаны, как правило, с синдромом гепатотоксичности. Клинические (сыпь, повышение температуры тела) и лабораторные (повышение уровня IgE, эозинофилия) симптомы аллергии в данном случае являются проявлением гепатотоксического синдрома.

Ингибиторы интегразы также редко являются причиной аллергических реакций. Ралтегравир в редких случаях может вызывать сыпь, легкое и среднее течение которой не требует специфического лечения и прекращения приема препарата [12]. Долутегравир и элвитегравир также редко вызывают аллергические реакции (менее чем в 1% случаев) [19].

Но не только АРВТ способна вызывать аллергические реакции у ВИЧ-инфицированных пациентов. Так, при профилактике туберкулеза изониазидом возможно развитие аллергических реакций. Как показано в одном из исследований, у 0,25% пациентов, получавших изониазид по профилактической схеме, развилась аллергическая сыпь [20]. Противогрибковые средства также могут вызывать аллергические реакции у ВИЧ-инфицированных пациентов. В некоторых исследованиях были отмечены аллергические реакции в виде макулопапулезных сыпей, диффузной эритемы, ангиодермии, синдрома Стивенса—Джонсона в ответ на назначение флуконазола [21].

Заключение

Таким образом, изучение аллергических реакций у ВИЧ-инфицированных имеет важное клиническое значение. Понимание механизмов развития аллергии у ВИЧ-инфицированных пациентов позволит лучше понять патогенез данного заболевания и особенности коморбидного фона, что позволит улучшить существующие схемы диагностики и лечения ВИЧ-инфекции. Отдельного внимания требует изучение перекрестных реакций, что особенно важно при назначении пациентам антиретровирусной терапии.

1. Пирогова И.А. Распространенность ВИЧ-инфекции в России // Вестник СМУС74. 2017. №4 (19). С.45-49.
2. Здравоохранение в России. 2017: Стат. сб. М.: Росстат, 2017. 170 с.
3. ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень № 44. М., 2019. [Электр. ресурс]. URL: <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2020/01/Byulleten-44-VICH-infektsiya-2019-g.pdf> (дата обращения: 2 декабря 2020).
4. Мокроусова М.А., Мац А.Н. Инфекция и аллергия: две стороны одной медали // Астма и аллергия. 2015. №4. С.9-12.
5. Фрейдин М.В., Пузырев В.П. Геномные основы подверженности atopическим заболеваниям // Молекулярная медицина. 2007. № 3. С.26-35.
6. Hershey G.K.K., Friedrich M.F., Esswein L.A. et al. The association of atopy with a gain of function mutation in the α -subunit of the interleukin 4 receptor // *New Eng. J. Med.* 1997. V.337. P.1720-1725.
7. Mitsuyasu H., Yanagihara Y., Mao X.Q. et al. Dominant effect of Ile50Val variant of the human IL-4 receptor α -chain in IgE synthesis // *J. Immunol.* 1999. V.162. P.1227-1231.
8. Симонов Р. О. и др. Острые аллергозы у ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне глистной инвазии // Диагностика и лечение глазных проявлений инфекционных и системных заболеваний. 2018. С.98-105.
9. Ахмеджанова З.И. Частота аллергических заболеваний у ВИЧ-инфицированных // Медицинская иммунология. 2009. Т.1. С.4-5.
10. Rhode D., Vanker A. Human immunodeficiency virus and allergic disease // *Current Allergy & Clinical Immunology*. 2009. T.22. №4. С.168-172.
11. Davis C.M., Shearer W.T. Diagnosis and management of HIV drug hypersensitivity // *J Allergy Clin Immunol.* 2008. V.121(4). P.826-832.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2007.10.021.
12. Borrás-Blasco J., Navarro-Ruiz A., Borrás C., Casterá E. Adverse cutaneous reactions associated with the newest antiretroviral drugs in patients with human immunodeficiency virus infection // *J Antimicrob Chemother.* 2008. Vol. 2(5). P.879-88. doi: 10.1093/jac/dkn292.
13. Symonds W., Cutrell A., Edwards M. et al. Risk factor analysis of hypersensitivity reactions to abacavir // *Clin Ther.* 2002. V.24(4) P.565-73. doi: 10.1016/s0149-2918(02)85132-3.

14. Temesgen Z., Beri G. HIV and drug allergy // *Immunol Allergy Clin North Am.* 2004. Vol.24(3). P.521-531. doi: 10.1016/j.iac.2004.03.006.
15. Montessori V., Press N., Harris M. et al. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection // *CMAJ.* 2004. V.170(2). P.229-238.
16. Mehta U., Maartens G. Is it safe to switch between efavirenz and nevirapine in the event of toxicity? // *Lancet Infect Dis.* 2007. V.7(11). P.733-738. doi: 10.1016/S1473-3099(07)70262-1.
17. Yuniastuti E., Widhani A., Karjadi T.H. Drug hypersensitivity in human immunodeficiency virus-infected patient: challenging diagnosis and management // *Asia Pac Allergy.* 2014. V.4(1). P.54-67. doi: 10.5415/apallergy.2014.4.1.54.
18. Shahar E., Moar C., Pollack S. Successful desensitization of enfuvirtide-induced skin hypersensitivity reaction // *AIDS.* 2005. V.19(4). P.451-452. doi: 10.1097/01.aids.0000161779.23191.e5.
19. Walmsley S.L., Antela A., Clumeck N., et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection // *N Engl J Med.* 2013. Vol.369(19). P.1807-1818. doi: 10.1056/NEJMoa1215541
20. Grant A.D., Mngadi K.T., van Halsema C.L. et al. Adverse events with isoniazid preventive therapy: experience from a large trial // *AIDS.* 2010. V.24. Suppl 5. P.S29-S36. doi: 10.1097/01.aids.0000391019.10661.66.
21. Craig T.J., Peralta F., Boggavarapu J. Desensitization for fluconazole hypersensitivity // *J Allergy Clin Immunol.* 1996. V.98(4). P.845-846. doi: 10.1016/s0091-6749(96)70136-7.

References

1. Пирогова И.А. Распространенность ВИЧ-инфекции в России [HIV prevalence in Russia]. *Vestnik SMUS74*, no.4 (19), pp. 45-49.
2. Zdravookhranenie v Rossii: Stat. sb. [Healthcare in Russia: Statistical digest] ROSSTAT. Moscow, 2017.
3. ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень № 44. Federal'nyy nauchno-metodicheskiy Tsentr po profilaktike i bor'be so SPIDom (2019) [HIV infection. Information Bulletin No. 44. Federal Scientific and Methodological Center for the Prevention and Control of AIDS (2019)].
4. Mokrousova M.A., Mats A.N. Infektsiya i allergiya: dve storony odnoy medal' [Infection and allergy: two sides of the same coin]. *Astma i allergiya*, 2015, no. 4, pp. 9-12.
5. Freydin M.V., Puzyrev V.P. Genomnye osnovy podverzhennosti atopicheskim zabolevaniyam [Genomic bases of susceptibility to atopic diseases]. *Molekulyarnaya meditsina*, 2007, no. 3, pp. 26-35.
6. Hershey G.K.K., Friedrich M.F., Esswein L.A. et al. The association of atopy with a gain of function mutation in the α -subunit of the interleukin 4 receptor. *New Eng. J. Med.*, 1997, vol. 337, p. 1720-1725.
7. Mitsuyasu H., Yanagihara Y., Mao X.Q. et al. Dominant effect of Ile50Val variant of the hu-man IL-4 receptor α -chain in IgE synthesis. *J. Immunol.*, 1999, vol. 162, pp. 1227-1231.
8. Simonov R.O. et al. Ostrye allergozy u VICH-infitsirovannykh patsientov na fone glistnoy invazii [Acute allergies in HIV-infected patients against the background of helminthic infection]. *Diagnostika i lechenie glaznykh proyavleniy infeksionnykh i sistemnykh zabolevaniy*, 2018, pp. 98-105.
9. Akhmedzhanova Z.I. Chastota allergicheskikh zabolevaniy u VICH-infitsirovannykh / Z.I. Akhmedzhanova [Frequency of allergic diseases in HIV-infected]. *Meditinskaya immunologiya*, 2009, vol. 1, pp. 4-5.
10. Rhode D., Vanker A. Human immunodeficiency virus and allergic disease. *Current Allergy & Clinical Immunology*, 2009, vol. 22, no. 4, pp. 168-172.
11. Davis C.M., Shearer W.T. Diagnosis and management of HIV drug hypersensitivity. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2008, vol. 121(4), pp. 826-832.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2007.10.021.
12. Borrás-Blasco J., Navarro-Ruiz A., Borrás C. et al. Adverse cutaneous reactions associated with the newest antiretroviral drugs in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Antimicrob. Chemother.*, 2008, vol. 62(5), pp. 879-88. doi: 10.1093/jac/dkn292.
13. Symonds W., Cutrell A., Edwards M. et al. Risk factor analysis of hypersensitivity reactions to abacavir. *Clin Ther.*

- 2002, vol. 24(4), pp. 565-73. doi: 10.1016/s0149-2918(02)85132-3.
14. Temesgen Z., Beri G. HIV and drug allergy. *Immunol. Allergy Clin. North. Am.*, 2004, vol. 24(3), pp. 521-31, viii. doi: 10.1016/j.iac.2004.03.006
 15. Montessori V., Press N., Harris M. et al. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection. *CMAJ*, 2004, vol. 170(2), pp. 229-38.
 16. Mehta U., Maartens G. Is it safe to switch between efavirenz and nevirapine in the event of toxicity? *Lancet Infect Dis.*, 2007, vol. 11, pp. 733-8. doi: 10.1016/S1473-3099(07)70262-1.
 17. Yunihastuti E., Widhani A., Karjadi T.H. Drug hypersensitivity in human immunodeficiency virus-infected patient: challenging diagnosis and management. *Asia Pac. Allergy*, 2014, v.4(1), p.54-67. doi: 10.5415/apallergy.2014.4.1.54.
 18. Shahar E., Moar C., Pollack S. Successful desensitization of enfuvirtide-induced skin hyper-sensitivity reaction. *AIDS*, 2005, vol.19(4), pp.451-2. doi: 10.1097/01.aids.0000161779.23191.e5.
 19. Walmsley S.L., Antela A., Clumeck N. et al. Dolutegravir plus Abacavir-Lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N. Engl. J. Med.*, 2013, vol. 369(19), pp. 1807-18. doi: 10.1056/NEJMoa1215541.
 20. Grant A.D., Mngadi K.T., van Halsema C.L. Adverse events with isoniazid preventive therapy: experience from a large trial. *AIDS*, vol. 24, suppl. 5, pp. S29-S36. doi: 10.1097/01.aids.0000391019.10661.66.
 21. Craig T.J., Peralta F., Boggavarapu J. Desensitization for fluconazole hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 1996, vol. 98(4), pp. 845-6. doi: 10.1016/s0091-6749(96)70136-7.