

ПНЕВМОЦИСТНАЯ ПНЕВМОНИЯ. ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ (ЛЕКЦИЯ)

Боровицкий В.С. (врач-фтизиатр)*

Федеральное казенное лечебно-исправительное учреждение №12 (ФКУ ЛИУ-12) управления федеральной службы исполнения наказаний РФ по Кировской области, г. Кирово-Чепецк, Россия

© Боровицкий В.С., 2012

В лекции для врачей объединены и систематизированы современные данные по этиологии, особенностям патогенеза, клиники, дифференциальной диагностики и лечения пневмоцистной пневмонии.

Ключевые слова: диагностика, клиника, лечение, *Pneumocystis jiroveci hominis*, пневмония

PNEUMOCYSTIC PNEUMONIA. ETIOLOGY, PATHOGENESIS, CLINIC, DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS, TREATMENT (LECTURE)

Borovitskij V.S. (phthisiatrician)

Federal Medical-Corrective Establishment №12 of Managements of Federal Service of Execution of Punishments of the Russian Federation on the Kirov area, Kirovo-Chepetsk, Russia

© Borovitskij V.S., 2012

Modern data on etiology, features of pathogenesis, clinics, differential diagnostics and treatment of pneumocystic pneumonia have been incorporated and systematized in lecture.

Key words: clinic, diagnostics, *Pneumocystis jiroveci hominis*, pneumonia, treatment

Введение

Врачи-инфекционисты, фтизиатры не всегда имеют чёткие представления об особенностях клинического течения, стандартах диагностики и тактики лечения оппортунистических заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией. Чтобы медицинская помощь этим больным, поступающим на стационарное лечение, была эффективной необходимо:

- 1) обучать врачей стационаров (инфекционистов, пульмонологов, фтизиатров) особенностям клиники, диагностики и лечения вторичных заболеваний;
- 2) шире применять инструментальные исследования (компьютерную томографию лёгких, бронхоскопию, биопсию периферических лимфоузлов, магнитно-резонансную томографию /МРТ/ головного и спинного мозга);
- 3) использовать молекулярные методы диагностики;
- 4) применять современные этиотропные лекарственные средства для лечения и вторичной профилактики оппортунистических инфекций.

Даная работа – попытка реализации первого пункта из списка задач.

История

В 2012 году исполняется 103 года, когда бразильский врач К. Шагас впервые выделил микроорганизм, впоследствии названный *Pneumocystis jiroveci hominis*, из лёгких гвинейских свинок. Так как они также были инфицированы *Trypanosoma cruzi*, то он посчитал вновь обнаруженный микроорганизм одной из стадий развития *T. cruzi*.

Через 3 года (1912 год) Ф. Деланое, найдя подобные цисты в лёгочной ткани крыс, доказал, что это новый микроорганизм и предложил выделить его в отдельный род *Pneumocystis*, вид *carini*.

В 1942 году чешский учёный Отто Йировиц впервые доказал роль этого микроорганизма в возникновении интерстициальной плазмоцитарной пневмонии у новорождённых детей с иммунодефицитным состоянием.

В 1976 году Френкель доказал, что возбудитель пневмоцистоза у людей *Pneumocystis jiroveci* морфологически сходен с *Pneumocystis carini* – возбудителем этого заболевания у животных, но отличается по антигенной структуре. Причём различные генотипы *P. jiroveci* были обнаружены у разных больных пневмоцистной пневмонией (ПП), а также у одного и того же больного при повторных эпизодах заболевания.

В 1981 году *P. jiroveci* выявляют как этиологический фактор тяжелой пневмонии у больного ВИЧ-инфекцией.

В 1988 году при анализе рибосомальных РНК возбудитель был отнесён к царству грибов – *Blastomycetes* (семейства сумчатых грибов).

В 1994 году в результате фенотипической неоднородности вида *P. jiroveci* была введена триноминальная номенклатура, которая включает в себя не

* Контактное лицо: Боровицкий Владислав Семёнович
Тел.: 8-(83361)-4-60-39 дополнительный 2-29

только название рода и вида, но и название хозяина: *Pneumocystis jiroveci* *hominis*.

Особенности таксономии

Доказательства принадлежности микроорганизма к грибам, сходным с патогенами растений:

- строение стенки цист сходно с таковыми у клеток грибов;
- ламеллярная ультраструктура митохондрий (у простейших – тубулярная);
- наличие двух отдельных ферментов: дигидроптероатсинтетазы и дигидрофолатредуктазы;
- стенка цист разрушается зимолазой;
- формирование внутрицистных тел напоминает формирование аскоспор аскомицетами;
- гомологичность 16SpРНК с таковой у аскомицетов;
- гомологичность 5SpРНК с таковой у примитивных зигомицетов;
- гомологичность фактора элонгации EF-3 с таковыми у *Saccharomyces cerevisiae*.

Эпидемиология

В естественных условиях *P. jiroveci* встречается практически у всех животных: диких, синантропных и сельскохозяйственных (крыс, мышей, зайцев, крупного рогатого скота, свиней, коз, овец, собак). Отмечено тяжелое течение эпизоотий у свиней.

Источник заболевания у человека – больной или носитель этого микроорганизма. Доказательство:

- семейные вспышки пневмоцистной пневмонии или в пределах одного больничного отделения;
- обнаружение ДНК *P. jiroveci* в воздухе помещений с заболевшими;
- титр антител выше у медперсонала, имеющего контакт с больными пневмоцистной пневмонией.

Уровень инфицированности населения *P. jiroveci* в Москве – 75%, до 10% здоровых лиц – носители пневмоцист, более 90% имеют антитела к *P. jiroveci*, то есть перенесли пневмоцистную инфекцию в первые годы своей жизни. Возрастные пики (по уровню антител) – 16-19 и 70 лет и старше.

Механизм передачи – аспирационный.

Пути передачи и входные ворота: дыхательные пути.

Способы передачи: воздушно-капельный, воздушно-пылевой.

Медицинский персонал в 1/3 случаев вовлечён в эпидемический процесс (маркеры острой пневмоцистной инфекции).

Распределение заболеваемости ПП по времени года: дети – пик август и сентябрь, взрослые – равномерно в течение года.

Список состояний и болезней (исключая ВИЧ), при которых встречается ПП (в процентах ко всем больным):

- недоношенные новорожденные дети составляют 68,1% всех заболевших ПП;

- больные лейкозами – 12,3%;
- другими злокачественными опухолями – 7,3%;
- при неизвестных причинах – 4,2%;
- трансплантации органов – 3,6%;
- первичной иммунной недостаточности – 2,0%;
- коллагенозах – 0,6%;
- нарушениях питания – 0,3%;
- смешанных причинах – 0,3%;
- инфекции – 0,2%;
- множественной миеломе – 0,2%;
- анемии/полицитемии – 0,1%;
- при болезнях почек – 0,1%.

В научной литературе имеются сведения о развитии лекарственной устойчивости у больных с ПП, при длительном нахождении пациентов в стационаре в связи с передачей *P. jiroveci* от одного больного к другому.

При моделировании пневмоцистоза на животных: крысах, мышах, хорьках, мини-свиньях получили неожиданный результат. Одновременно с пневмоцистами обнаружили большое количество вирусных частиц, структура которых соответствовала строению коронавируса – от 80 до 130 нм, что подтверждает тезис об усилении пневмоцистной инфекции в присутствии эндогенного кофактора – вирусов или бактерий.

Группы риска по пневмоцистной пневмонии

Типичные:

- с ВИЧ-инфекцией;
- с иммуносупрессией по поводу лейкозов, новообразований, пересадки костного мозга, пересадки органов, системных заболеваний соединительной ткани;
- с цитомегаловирусной инфекцией.

Не типичные:

- идиопатическая CD4-лимфоцитопения;
- ослабленные, истощенные новорожденные;
- с болезнью Иценко-Кушинга;
- старческий возраст;
- дети из домов ребёнка;
- больные туберкулезом;
- больные, перенесшие массивную кровопотерю;
- больные, получающие длительную стероидную терапию;
- пациенты с лучевой болезнью;
- пациенты с истощением.

Крайне не типичные:

- практически здоровые.

P. jiroveci можно выявить в следующем клиническом материале:

- свободно отделяемая мокрота;
- индуцированная мокрота;
- жидкость, полученная при бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ);
- трахеальный аспират;
- трансбронхиальный биоптат;
- материал, полученный при открытой биопсии лёгких.

Визуализации микроорганизма-патогена добиться почти невозможно при использовании обычной мокроты, кроме ПЦР.

Жизненный цикл *P. jiroveci*

Выделяют 4 стадии: трофозоит, прециста, циста, спорозоит и 2 фазы: сексуальную и асексуальную.

Трофозоит → прикрепление к альвеолоцитам I типа → пролиферация трофозоида → ранняя прециста → поздняя прециста → циста → спорозоит.

Сексуальная фаза: спорозоиты → трофозоит → прециста → циста.

Асексуальная фаза: трофозоиты → циста.

Патогенез и патоморфология

Внегочные поражения крайне редки, хотя описаны поражения лимфатических узлов, селезенки, печени, костного мозга, слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, глаз, щитовидной железы, сердца, головного и спинного мозга, тимуса, брюшины и т.д. Токсичный паразит не продуцирует.

Возбудитель крайне низко вирулентен.

В сыворотке могут быть определены специфические антитела к *P. jiroveci* (IgG, IgM и IgA). Приобретенный иммунитет не стойкий. Возможны рецидивы.

Запускающий фактор ПП – нарушение числа и/или функции Т-лимфоцитов.

У подавляющего числа пациентов ПП развивается при количестве CD4-лимфоцитов в крови менее 100 клеток в мкл, в единичных случаях – более 200 клеток в мкл.

Стадии болезни:

- Первая (начальная). Цисты и трофозоиты прикрепляются к альвеолоцитам I типа. Нет воспаления и клеточной инфильтрации. Нет клинической симптоматики.
- Вторая. Десквамация альвеолярного эпителия. Увеличение цист внутри альвеолярных макрофагов. Начальная клиническая симптоматика.
- Третья (финальная). Реактивный альвеолит. Яркая клиническая симптоматика с признаками дыхательной недостаточности.

Патогенез ПП представлен на рисунке 1.

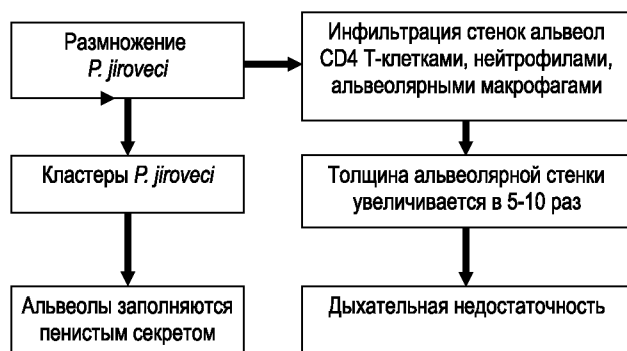


Рис. 1. Патогенез ПП

Методы исследования при подозрении на ПП:

- рентгенография органов грудной клетки;

- диагностическая фибробронхоскопия;
- общий анализ крови (СОЭ);
- биохимический анализ крови (ЛДГ);
- определение иммунного статуса (CD4, CD8, CD4/CD8);
- пульсоксиметрия (SaO₂) – неинвазивный метод измерения %-го содержания оксигемоглобина в артериальной крови (сатурация);
- исследование БАЛ и биоптата бронха методом ПЦР (*M. tuberculosis*, *Cytomegalovirus*, *Toxoplasma gondii*, *Candida albicans*, *Herpes simplex* I, II).

Выявление *P. jiroveci*

- Паразитологический метод: с использованием реакции непрямой иммунофлуоресценции (РНИФ) основан на прямом морфологическом выявлении *P. jiroveci* при световой микроскопии в БАЛ или в индуцированной мокроте.
- Серологический метод: РСК, РП, РПГА, РНГА, РИФ, РНИФ, ИФА, ИБ. Выявление специфических антител классов IgM, IgG не имеет существенного значения для подтверждения клинического диагноза, поскольку обладает низкими диагностическими специфичностью и чувствительностью.

Серологические тесты часто несут информацию не о наличии заболевания, а лишь о факте инфицированности пациента тем или иным патогеном.

Паразитологический метод с использованием РНИФ при световой микроскопии наиболее информативен при исследовании БАЛ, даже на фоне эффективной этиотропной терапии (вплоть до 11 дня лечения).

Пневмоцистоз может протекать в виде острых респираторных заболеваний, обострений хронических бронхолегочных заболеваний, а также (самая тяжелая его форма) в виде пневмоцистных пневмоний.

Клинические проявления ПП:

- подострое (постепенное) начало от нескольких недель до нескольких месяцев (4 недели – 6 месяцев);
- в начале заболевания дыхание становится более частым и поверхностным;
- нарастающая одышка до частоты дыхательных движений (ЧДД) 30-40 в мин. (68-90%);
- в разгар болезни жалобы на нехватку воздуха;
- лихорадка (60-81-100%) фебрильного характера с постоянным, ремитирующим или неправильным характером, снижение её на фоне этиотропной терапии;
- кашель (50-80-81%) непродуктивный, сухой, навязчивый, особенно – ночью, утром; в дальнейшем – постоянный, коклюшеподобный (при моноинфекции ПП);
- боли в грудной клетке (25%);
- постепенное нарастание признаков лёгочно-сердечной недостаточности;

Аускультативно:

- в 1-2 неделю аускультативно, как правило, не выявляется нарушений;
- ослабленное жёсткое везикулярное дыхание;
- сухие (22%), крепитирующие (41-87%) хрипы, влажные хрипы в единичных случаях;
- норма при аускультации у 37%.

Обращает на себя внимание диссонанс между выраженностью нарушений дыхания и скудостью физикальных данных (отсутствуют хрипы), хотя аускультативная картина и может быть самой разнообразной – как с влажными, в том числе базальными, так и сухими хрипами.

Манифестные формы болезни наблюдают чаще у недоношенных и ослабленных детей до 6 месячного возраста, у которых болезнь, как правило, протекает поэтапно:

1 этап (отечная стадия) – длится 7-10 дней, когда постепенно нарастают симптомы пневмонии;

2 этап (ателектатическая стадия) – длится 4 недели, в течение которых, как правило, развивается резкая дыхательная недостаточность;

3 этап (эмфизематозная стадия) – постепенно исчезают дыхательные расстройства, и происходит обратное развитие заболевания.

У старших детей и взрослых заболевание не имеет четкой стадийности и часто воспринимается как хронический бронхолегочный процесс.

Условно выделяют две рентгенологические стадии заболевания:

1 стадия (в первые 7-10 дней): чаще всего наблюдают усиление сосудистого рисунка легких, наиболее выраженное в области корней легких, определяемое у 75% больных. Затем в течение 7-10 дней не исключено ухудшение рентгенологической картины. Тогда наступает:

2 стадия: последующие 3-4 недели могут рентгенологически выявляться атипичные признаки. Эти изменения клинически соответствуют ателектатической стадии, сопровождающейся выраженной дыхательной недостаточностью.

Кроме того, могут определяться дисковидные ателектазы, диссеминация, верхнедолевые инфильтраты, а также инфильтраты с полостями, имитирующие туберкулез, а также буллы, предшествующие пневмотораксу.

У 10% больных с ВИЧ на поздней стадии заболевания, при явной клинике ПП, рентгенологических изменений не отмечают.

Рентгенологические проявления ПП:

- понижение прозрачности и усиление интерстициального рисунка в прикорневых отделах, мелкоочаговые тени («ватные» лёгкие, «облаковидные», «пушистые» инфильтраты, «хлопья снега») по типу двусторонней интерстициальной пневмонии (54-68-85%);
- двусторонняя мелкоочаговая пневмония (24-25%);

- норма (5-7-15-22-30%);
- атипичные признаки: ассиметричные инфильтраты, узловые инфильтраты (5-20%), кистозные образования (7%);
- интенсивное поглощение галлия-67, даже при нормальной рентгенологической картине легких.

В динамике, на фоне лечения, у всех больных при положительном эффекте терапии рентгенологическая картина в лёгких нормализуется в течение от 3 до 7, по другим данным – от 10 до 15 дней.

Быстрое нарастание симптомов, лихорадка, появление продуктивного кашля являются показателями присоединения гнойной бактериальной инфекции – тогда ПП может ассоциироваться с банальной пневмонией.

Первый признак начинающегося выздоровления – ощущение больного, что можно дышать глубже. Функция внешнего дыхания и рентгенологическая картина улучшаются лишь через несколько недель после начала клинического выздоровления.

Клинические проявления ПП при ее сочетании с туберкулезом лёгких:

- длительный начальный период;
- высокая лихорадка;
- одышка, в разгар заболевания выраженная дыхательная недостаточность;
- кашель с мокротой (39%): особенность в отличие от моноинфекции ПП;
- аускультативно: жёсткое везикулярное дыхание (67%); ослабленное везикулярное дыхание (28%); крепитирующие (50%), сухие (22%), отсутствовали хрипы у 28%;
- рентгенологически: почти у всех больных двусторонние изменения, у 22% – интерстициальные изменения, у 22% – мелкоочаговые тени, у 11% – двусторонние очаговые тени на фоне интерстициальных изменений в лёгких, у 33% – усиление лёгочного рисунка по интерстициальному типу, у 16% – увеличение внутригрудных лимфатических узлов;
- высокое СОЭ – $50,8 \pm 5,3$ мм рт. ст.;
- высокий уровень суммарной лактатдегидрогеназы (АДГ) – $807,0 \pm 161,6$ Ме/л;
- низкий уровень pO_2 – $25,1 \pm 2,7$ мм рт. ст.;
- низкий уровень CD4-лимфоцитов – $67,3 \pm 18,5$ клеток/мкл.

Клинические проявления при сочетании ПП и ЦМВ-пневмонии:

- длительный продромальный период;
- высокая лихорадка;
- постепенно нарастающая дыхательная недостаточность;
- аускультативно: жёсткое везикулярное дыхание (65%); ослабленное везикулярное дыхание в задних отделах лёгких (32%); сухие (41%), крепитирующие (33%) хрипы, причём у 24% только в

нижних отделах лёгких;

- рентгенологически: двусторонние интерстициальные изменения (91%), очаговые изменения (9%);
- высокое СОЭ – $46,9 \pm 2,8$ мм/час;
- высокий уровень суммарной АДГ – $985,5 \pm 122,8$ Ме/л;
- низкий уровень pO_2 – $27,0 \pm 2,8$ мм рт. ст.;
- снижение числа CD4-лимфоцитов – $47,4 \pm 9,2$ клеток/мкл.

На фоне лечения триметоприм-сульфаметоксазолом в течение 6-12 дней – кратковременное улучшение состояния, но на 15-20 день вновь повышается температура тела до 38-40 °С. Методом ПЦР в отделяемом и при биопсии бронха обнаруживается ДНК цитомегаловируса (диагностические значения от 2,6 lg до 4,45 lg). Отмечают высокую летальность (29%).

Клинические проявления при сочетании ПП, туберкулеза и цитомегаловирусной инфекции:

- длительное начало ($118,0 \pm 18,5$ дней);
- высокая лихорадка;
- сухой кашель (67%), влажный кашель (33%);
- выраженные признаки дыхательной недостаточности;
- аускультативно: жёсткое везикулярное дыхание (67%), ослабленное везикулярное в задних отделах лёгких (33%); сухие (33%), влажные в задних отделах (33%), крепитирующие (17%) рассеянные хрипы;
- рентгенологически: признаки двусторонней интерстициальной пневмонии (67%), двусторонней мелкоочаговой пневмонии (17%), двусторонняя очаговая пневмония на фоне интерстициальных изменений (17%);
- высокая СОЭ – $50,0 \pm 10,9$ мм/час;
- высокий уровень суммарной АДГ – $976,0 \pm 470,6$ Ме/л;
- уровень pO_2 в крови, в среднем, – $40,0 \pm 4,7$ мм рт. ст.;
- низкий уровень CD4-лимфоцитов – $47,4 \pm 9,2$ клеток/мкл.

В течение первых 6-12 дней лечения триметоприм-сульфаметоксазолом наступает клиническое улучшение: исчезает дыхательная недостаточность и интерстициальные изменения в лёгких, снижается температура (но до нормы не доходит). Рентгенологическая картина не приходит к норме, а «трансформируется» в отчётливые очаговые изменения. Методом ПЦР обнаруживают ДНК микобактерий и цитомегаловируса.

Признаки ПП при компьютерной томографии:

- ограниченные или диффузные билатеральные затемнения по типу «матового стекла»;
- центральная, прикорневая или верхнедолевая локализация изменений: наличие неправиль-

ной формы полостей деструкции с утолщёнными стенками или тонкостенных кист;

- консолидация лёгочной ткани, ретикулярные и септальные утолщения (при разрешении болезни), бронхо- и бронхиолоэктазы, формирующиеся в результате пневмоцистного бронхита;
- наличие мелких узелков, расположенных центральнобулярно или диффузно.

Выраженная одышка + незначительный кашель + скудные рентгенологические изменения → подозрение на ПП.

У больных с ВИЧ-инфекцией диагноз ПП поставить легче на основании следующих признаков: СОЭ около 50 мм/час + АДГ выше 220 Ме/л + рентгенологически – диффузные интерстициальные изменения от корней к периферии.

Лабораторные изменения при ПП:

- увеличение СОЭ – $41,3 \pm 3,2$ мм/час, до 50 мм/час;
- повышение активности АДГ ($700-1400, 737 \pm 194,5$ Ме/л) выше 220 Ме/л (чувствительность – 100%, специфичность – 47%);
- палочкоядерный сдвиг в лейкоцитарной формуле;
- лимфопения;
- уровень pO_2 в крови снижен ($29,8 \pm 2,7$, 16-30 мм рт. ст.);
- средний уровень CD4-лимфоцитов резко снижен ($45,2 \pm 9,7$ клеток в мкл);
- наличие бета-3-глобулина в сыворотке крови (чувствительность – 100% и специфичность – 96,4%).

Диагностическая фибробронхоскопия (ФБС) при ПП:

- атрофический эндобронхит (63%);
- катаральный бронхит (22%);
- норма (12%);
- бронхорея (3%).

Особенность: пенистый эозинофильный экссудат при ранних сроках проведения ФБС (1-5 день лечения).

Структура ВИЧ-ассоциированных пневмоний для дифференциальной диагностики:

1. Любой уровень CD4-лимфоцитов:
 - бактериальная пневмония (*Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus species*);
 - туберкулез;
2. Уровень CD4-лимфоцитов менее 200 клеток/мкл:
 - пневмоцистная пневмония;
 - пневмония, вызванная *Cryptococcus neoformans*;
 - бактериальная пневмония сопровождающаяся бактериемией и септициемией;
 - внелёгочной и диссеминированный туберкулез.
3. Уровень CD4-лимфоцитов менее 100 клеток/мкл:
 - бактериальная пневмония, вызванная *Pseudomonas aeruginosa*;
 - бактериальная пневмония, вызванная *Toxoplasma gondii*.

4. Уровень CD4-лимфоцитов менее 50 клеток/мкл:
- заболевание, вызванное *Coccidioides*, сопровождающееся диссеминацией процесса;
 - заболевание, вызванное *Histoplasma capsulatum*, сопровождающееся диссеминацией процесса;
 - заболевание, вызванное *Cytomegalovirus*, сопровождающееся диссеминацией процесса;
 - заболевание, вызванное *Mycobacterium avium complex*, сопровождающееся диссеминацией процесса.

Дифференциальная диагностика ПП

В 23% случаев имеет место гиподиагностика ПП, и больным устанавливают диагноз: пневмония, фиброзирующий альвеолит, сепсис, дыхательная недостаточность, туберкулез лёгких.

Кандидозная пневмония (*C. albicans*, *C. krusei*, *C. glabrata*):

- 5-20% всех случаев инвазивного кандидоза;
- сочетание повышения температуры тела, непродуктивного кашля, одышки и боли в груди;
- рентгенологически: двусторонние фокусы с нечёткими контурами однородной или неоднородной структуры (40%), наличие интерстициальных изменений (55%), экссудативный плеврит (25%), реже — диффузное мелкоочаговое поражение легких и образование полостей.

Криптококковая пневмония (до 1% у больных с ВИЧ):

- течение подострое или хроническое, бессимптомное;
- кашель (20%), боли в грудной клетке (40%), лихорадка;
- рентгенологически: множественные или одиночные инфильтраты с хорошо очерченными границами, увеличение внутригрудных лимфоузлов, могут быть каверны или может быть плеврит.

Криптоспоридиоз:

- лёгочная форма обычно протекает на фоне поражения кишечника;
- рентгенологически: интерстициальное поражение лёгких.

Саркома Капоши:

- поражение лёгких (гортани, трахеи, бронхов, лёгочной паренхимы) 1/3 всех случаев, редко проявляются клинически;
- верхние дыхательные пути нередко с изъязвлением и внутритрахеальным кровотечением;
- рентгенологически: интерстициальные, альвеолярные, нодулярные инфильтраты, прикорневая аденопатия (25%), плевральный выпот (40%).

Цитомегаловирусная пневмония:

- сухой приступообразный кашель (100%), одышка с ЧДД 26 – 30 в минуту (85,7-100%), лихорадка до 38,5-40,0 °C (92,9-100%);
- ослабленное дыхание в нижних отделах (85,7%), крепитирующие хрипы (71,4%);

- сопровождается поражением внутренних органов: ретинит, полинейропатия, миелит, эзофагит, гастрит, энтерит;
- рентгенологически: изменения в лёгких вариабельны и неспецифичны – интерстициальные изменения в лёгких (100%), мелкоочаговые тени слабой интенсивности (57,1%);
- a) в дебюте заболевания – усиление лёгочного рисунка, обогащение лёгочного рисунка за счёт сосудистого компонента;
- b) в период разгара болезни, на фоне деформированного усиленного рисунка, определяются двусторонние полисегментарные мелкоочаговые и инфильтративные тени в средних и нижних отделах лёгких;
- c) изменения возникают в периферических отделах нижних долей и распространяются по направлению к корням; очаги могут носить мигрирующий характер;
- d) возможны только сетчатая перестройка лёгочного рисунка («сотовые лёгкие»), формирование ограниченного затемнения, плеврального выпота, дисковидных ателектазов, кистозных изменений каверны лёгкого.

На компьютерной томографии лёгких – изменение лёгочной ткани по типу «матового стекла» (уплотнение ткани, утолщение стенок бронхиол, наличие очаговых и мелкофокусных изменений).

Варианты поражения лёгких:

- очаговая или распространённая диссеминация цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции;
- пневмония с образованием каверн и наличием цитомегаловирусной трансформации клеток;
- продуктивные цитомегаловирусные альвеолиты с формированием гранулем;
- лёгочной фиброз и «аденоматоз», ассоциированный с ЦМВ;
- цитомегаловирусная трансформация клеток при вторичных заболеваниях: опухолях и инфекциях.

Спирография: снижение уровня жизненной емкости легких (ЖЕЛ), основного объема легких (ООЛ), увеличение уровня минутного объема дыхания (МОЛ) без признаков нарушения внутрибронхиальной проходимости.

При ЦМВ-инфекции имеются признаки гипоксии со снижением парциального давления кислорода в артериальной крови до 75 и менее мм рт. ст. Гипоксемия часто предшествует клиническим симптомам и рентгенологическим изменениям.

Туберкулез лёгких:

- начало постепенное, прогрессирующее;
- инкубационный период неопределённый: от 2-х недель до десятилетий;
- интоксикационный синдром выражен слабо или умеренно;
- часто, при неадекватном лечении, генерализация;
- кашель с мокротой, иногда сухой;
- субфебрилитет;

- одышка при малых формах отсутствует, у хронических больных выражена;
- боли в грудной клетке отсутствуют или умеренные;
- акроцианоз, цианоз носогубного треугольника отсутствуют;
- участие вспомогательной мускулатуры в дыхании только у хронических больных;
- диарея отсутствует;
- снижение массы тела менее выражено и в более длительные сроки;
- раннее старение не характерно;
- диффузная лимфаденопатия редко;
- катаральные явления отсутствуют;
- сухие рассеянные хрипы, влажные редко;
- перкуторно: лёгочной звук или притуплен на ограниченном участке;
- кандидоз полости рта, себорейная сыпь, аллопеция, гнездная плешивость не характерны;
- рентгенологически: неоднородное затемнение очаговой или инфильтративной структуры в верхних долях и/или в 6 сегменте с кавернами или без них, реже – милиарная диссеминация, плевриты;
- нарушение функции внешнего дыхания чаще рестриктивного или смешанного типа;
- эмфизема компенсаторная, чаще в нижних долях.

Неспецифическая пневмония:

- острое начало;
- рентгенологически: инфильтрация в нижних и средних отделах лёгких;
- положительная динамика при лечении антибиотиками широкого спектра.

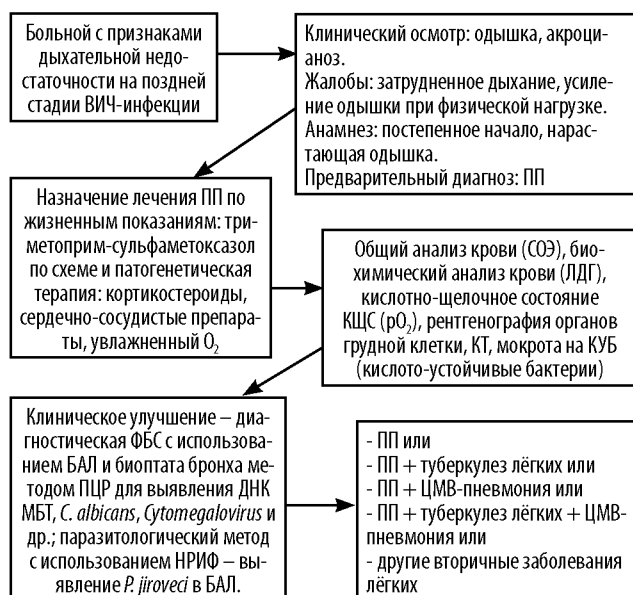


Рис. 2. Алгоритм тактики ведения больных с признаками дыхательной недостаточности на поздних стадиях ВИЧ-инфекции

Первичная профилактика ПП

Это предупреждение первичного эпизода заболевания. Основной критерий: снижение числа CD4-

лимфоцитов ниже 200 клеток/мкл.

Вторичная профилактика ПП

Это предупреждение рецидива ПП.

Проводится триметоприм-сульфаметоксазолом – 2 таблетки 3 раза в неделю до стойкого повышения уровня CD4-лимфоцитов ≥ 200 клеток/мкл в течение не менее 3-х месяцев. Азитромицин (1200 мг в неделю) у больных с тяжелыми иммунодефицитами (уровень CD4-лимфоцитов менее 100 клеток/мкл).

Назначение ВААРТ на 10-14 день противопневмоцистного лечения.

Тактика ведения больных ПП с дыхательной недостаточностью:

- незамедлительное назначение триметоприм-сульфаметоксазола в дозе 120 мг/кг/сутки в течение 21 дня;
- патогенетическая терапия (кортикостероиды, сердечные гликозиды, увлажнённый кислород);
- при улучшении состояния – ВААРТ;
- если в последующем выявляются признаки туберкулеза лёгких – назначение противотуберкулезной терапии.

Прогноз

Без специфического лечения от ПП умирают 50% детей раннего возраста, 40% старших детей, 70% больных ВИЧ-инфекцией, 5% больных с лимфолифопролиферативными заболеваниями. Летальность в период разгара заболевания достигает 20-27%. По другим данным, летальность без лечения составляет 90-100%.

Эффективность лечения свежей ПП у больных с ВИЧ-инфекцией достигает 75-80%. Только у 43% пациентов через 5 месяцев исчезают патологические изменения на рентгенограммах. У 10-40% возникают рецидивы, иногда – 5-7 раз в течение жизни. Несмотря на относительную эффективность лечения, средняя продолжительность жизни больного ПП с ВИЧ-инфекцией составляет около 9 месяцев; в течение 21 месяца умирает подавляющее большинство больных.

Существуют три независимых показателя, связанные со смертностью при ПП: систолическое кровяное давление ≤ 110 мм. рт. ст., $\text{PaO}_2 \leq 60$ мм рт. ст. и лимфоциты в крови $\leq 10\%$. Таким образом, один показатель (смертность – 14 %), любые два показателя (47 %) и три показателя (75%).

Лечение

1) Триметоприм-сульфаметоксазол (котримоксазол): внутрь – 20 мг/(кг·сут)/100 мг/(кг·сут) в 4 приёма соответственно; внутривенно – 15 мг/(кг·сут)/75 мг/(кг·сут) в 4 введения соответственно. Однако препарат в таких дозах токсичен у 60% больных с ВИЧ и может вызывать сыпь, лейкопению, лихорадку, а также тремор, головную боль, неврозы, бессонницу, острые психозы и другое. Чтобы избежать проявлений его токсичности, необходимо проводить кон-

троль концентрации в сыворотке. Успешная терапия возможна при его концентрации – 5-8 мг/мл в течение 21 дня.

2) Пентамидин 4 мг/(кг·сут) внутривенно, 600 мг/сутки ингаляционно.

3) Атоваквон – 750 мг, 3 приёма в день внутрь.

4) Примахин (30 мг внутрь) + клиндамицин (600 мг внутрь) в сутки.

5) Триметрексат. Токсичен, только вместе с фоли-

евой кислотой

6) Дапсон 100 мг 1 раз в сутки. Токсичен.

В первые 3-5 дней после начала противопневмоцистного лечения имеет место выраженное ухудшение состояния, связанное с массовой гибелью паразитов. Рекомендуют кортикостероидные препараты. Преднизолон per os по 40 мг 2 раза в день в течение 5 дней, затем – 40 мг 1 раз в день в течение еще 5 дней, затем – 20 мг 1 раз в день в течение 11 дней.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Антипин А.Н., Арсенин С.А., Мильченко Д.С. и др. Клинические особенности и характер течения пневмоний, вызванных *Pneumocystis carinii* (*jiroveci*) у пациентов без ВИЧ-инфекции // Клиническая микробиология и антимикробная терапия. – 2004. – Т. 6, №3. – С. 243-251.
2. Ермак Т.Н. Оппортунистические заболевания у больных ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации: структура, клиническая диагностика, лечение. Часть 1. Туберкулез и пневмоцистная пневмония // Фарматека. – 2010. – №4 (198). – С. 52-56.
3. Каражас Н.В. Пневмоцистоз. Современное состояние проблемы // Альманах клинической медицины. – 2010. – №23. – С. 49-55.
4. Каражас Н.В., дехнич А.В. Пневмоцистная пневмония: клинические и микробиологические аспекты // Клиническая микробиол. и антимикроб. терапия. – 1999. – Т. 1, №1. – С. 12-22.
5. Рекалова Е.М. Пневмоцистоз в пульмонологии // Укр. пульмон. журн. – 2001. – № 2. – С. 58-64.
6. Романцева Н.Э. Дифференциальная диагностика туберкулеза легких и пневмоцистной пневмонии у ВИЧ-инфицированных. – <http://www.rostov-aids.ru/content/blogsection/6/65/>
7. Самитова Э.Р. Пневмоцистная пневмония у больных ВИЧ-инфекцией: особенности клиники, диагностики и лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2011. – 22 с.
8. Самитова Э.Р., Токмалаев А.К., Ермак Т.Н. и др. Пневмоцистная пневмония и туберкулез легких у больных ВИЧ-инфекцией: подходы к диагностике и тактике ведения. Материалы III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Туберкулез с лекарственной устойчивостью микобактерий у больных ВИЧ-инфекцией». – М., 2009. – <http://www.tbpolicy.ru/news/index.php?year=2009&month=05&id=227&file=227>
9. Черенко С.О. Діагностика та лікування пневмоцистної пневмонії у ВІА-інфікованих. – 2006. – <ftp://ftp1.ifp.kiev.ua/original/2006/cherenko2006.pdf>.
10. Шахгильдян В.И. Клинико-морфологическая характеристика, диагностика и лечение цитомегаловирусной пневмонии. Материалы III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Туберкулез с лекарственной устойчивостью микобактерий у больных ВИЧ-инфекцией». – М., 2009. – <http://www.tbpolicy.ru/news/index.php?year=2009&month=05&id=227&file=234>
11. Шахгильдян В.И. Лабораторная диагностика вторичных заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов с туберкулезом. – Материалы III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Туберкулез с лекарственной устойчивостью микобактерий у больных ВИЧ-инфекцией». – М., 2009. – <http://www.tbpolicy.ru/news/index.php?year=2009&month=05&id=227&file=204>
12. Del Palacio A., Llenas-Garcia J., Soledad Cuetara M. et al. Serum (1-3) beta-D-Glucan as a noninvasive adjunct marker for the diagnosis and follow-up of pneumocystis jiroveci pneumonia in patients with HIV infection // Clin. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 50, №3. – P. 451-452.
13. Desmet S., Van Wijngaerden E., Maertens J. Serum (1-3)-beta-D-glucan as a tool for diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with human immunodeficiency virus infection or hematological malignancy // J. Clin. Microbiol. – 2009. – Vol. 47, №12. – P. 3871-3874.
14. Friaiza V., Montes-Cano M. A., Respaldiza N., et al. Prevalence of dihydropteroate synthase mutations in Spanish patients with HIV-associated *Pneumocystis pneumonia* // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 64, №1. – P. 104-105.
15. Huang L., Crothers K. HIV-associated Opportunistic Pneumonias // Respirology. – 2009. – Vol. 14, №4. – P. 474-485.
16. Vogel M.N., Weissgerber P., Goepfert B., et al. Accuracy of serum LDH elevation for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia // Swiss. Med. Wkly. – 2011. – Vol. 141. – P. 13184.
17. Wang H.W., Lin C., Kuo C.F., et al. Mortality predictors of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected patients at presentation: Experience in a tertiary care hospital of northern Taiwan // J. Microbiol. Immunol. Infect. – 2011. – Vol. 44, №4. – P. 274-281.

Поступила в редакцию журнала 13.02.12
Рецензент: В.С. Митрофанов

