

# Внебольничная пневмония у пациентов с наркотической зависимостью и ВИЧ-инфекцией: особенности клинических и лабораторных проявлений

**Р.Я. Сабитова, А.В. Жестков, Т.А. Алпатова**

## Введение

Для современного общества характерны кризисные явления во многих сферах общественной жизни. Наркотическая зависимость и связанная с ней ВИЧ-инфицированность являются последствиями обострения социальных проблем [1]. По заключению Всемирной организации здравоохранения, темпы роста заболеваемости ВИЧ-инфекцией в России одни из самых высоких в мире. Эта проблема особенно актуальна для Самарской области, где число ВИЧ-инфицированных лиц постоянно растет. Лидером по заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Самарской области является г. Тольятти, в котором проживает более 40% от всех выявленных ВИЧ-инфицированных лиц.

За последние десятилетия наркотическая зависимость и ВИЧ-инфекция стали самыми серьезными факторами риска поражения легких. Наиболее частые легочные заболевания у ВИЧ-инфицированных и лиц, употребляющих наркотики, – пневмония и туберкулез, которые становятся основными причинами смерти таких больных. В этой связи изучение заболеваний легких (в частности, внебольничной пневмонии – ВП) и состояния иммунного статуса в указанной группе больных особенно актуально.

У ВИЧ-инфицированных пациентов с наркотической зависимостью бактериальная пневмония наблюдается чаще, чем у остального населения, и оставляет фиброзные изменения в легких. Это нередко приводит к рестриктивным нарушениям дыхания, которые сохраняются годами. Бактериальная пневмония встречается и на ранних стадиях ВИЧ-инфекции при наркотической зависимости, однако

по мере усугубления иммунодефицитного состояния ее риск возрастает. Заболевание пневмонией значительно ухудшает долгосрочный прогноз, поэтому бактериальная пневмония, возникающая чаще 1 раза в год, считается СПИД-индикаторным заболеванием, особенно при сочетании с наркотической зависимостью.

Мнения об особенностях клинической картины ВП у ВИЧ-инфицированных пациентов с наркотической зависимостью противоречивы. Согласно данным одних авторов, клиническая картина и прогноз при бактериальной пневмонии у таких больных и у лиц с нормальным иммунитетом существенно не различаются. По другим данным, у ВИЧ-инфицированных наркоманов чаще отмечаются нормальное число лейкоцитов в периферической крови и менее выражена клиническая симптоматика.

Наиболее часто возбудителями ВП оказываются пневмококки и *Haemophilus influenzae*. На фоне ВИЧ-инфекции чаще, чем при нормальном иммунном статусе и отсутствии наркотической зависимости, выделяются *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, а на поздних стадиях, когда количество CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов не превышает 100 клеток в 1 мкл периферической крови, еще и *Pseudomonas* spp. При наличии в легких медленно увеличивающегося инфильтрата с полостью распада следует заподозрить редко встречающуюся инфекцию, вызываемую *Rhodococcus equi*, а также легочный нокардиоз. Нередко причиной ВП у наркоманов-больных СПИДом является условно-патогенная флора. У 10–30% больных обнаруживается несколько возбудителей ВП, что затрудняет этиологическую диагностику и лечение [2].

Важным показателем в оценке тяжести состояния больных наряду с общепринятыми критериями служит число CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов. Снижение этого показателя до 100 клеток в 1 мкл периферической крови и менее сопровождается 6-кратным повышением летальности, поэтому, оценивая состояние наркозависимых и ВИЧ-инфицированных пациентов с бактериальной ВП, не следует полагаться на критерии риска, принятые для больных с нормальным иммунитетом. Таких больных целесообразно гос-

**Римма Яткарвна Сабитова** – врач отделения пульмонологии клинической больницы № 5 городского округа Тольятти.

**Александр Викторович Жестков** – профессор, зав. кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии Самарского государственного медицинского университета.

**Татьяна Алексеевна Алпатова** – зав. иммунологической лабораторией диагностического центра клинической больницы № 5 городского округа Тольятти.

Таблица 1. Основные клинические проявления ВП (в %)

Клинические признаки	Наркоманы с ВИЧ	Больные без ВИЧ
Кашель	100,0	100,0
сухой	5,0	53,0
влажный	95,0	47,0
Кровохарканье	7,0	–
Одышка	64,0	86,6
Боли в груди	54,0	53,0
Лихорадка	100,0	100,0
Слабость	34,0	37,0

Таблица 2. Основные сопутствующие заболевания у лиц из обследованных групп

Группа больных	Сопутствующие заболевания	Число больных, абс. (%)
Наркоманы с ВИЧ	Хронический вирусный гепатит В, С	33 (58,9)
	Анемия	9 (16,0)
	Орофарингеальный кандидоз	7 (12,5)
	Посттромбофлебитическая болезнь	3 (5,0)
	Тромбоцитопения	2 (3,0)
Больные без ВИЧ	Обструктивные заболевания легких (ХОБЛ, бронхиальная астма)	13 (43,0)
	Гипертоническая болезнь	6 (20,0)
	Язвенная болезнь желудка	2 (7,0)
	ИБС, мерцательная аритмия	2 (7,0)

Обозначения: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

питализировать и при нетяжелой клинической картине заболевания.

У ВИЧ-инфицированных наркоманов особенностью течения ВП является высокая частота осложнений, таких как раннее развитие деструктивных процессов в легких, бактериемия, эмпиема плевры, а также частые рецидивы болезни после адекватной антимикробной химиотерапии [3]. При этом отмечается значительное повышение количества циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови, уровня поглотительной активности нейтрофилов, снижение гемолитической активности системы комплемента (активация системы с потреблением компонентов комплемента) на фоне возможной тромбоцитопении и эритроцитопении (за счет развития системного воспалительного процесса).

Внебольничные пневмонии при наркозависимости и ВИЧ-инфекции на фоне внутриклеточного инфицирования проявляются угнетением активности клеточных иммунных реакций, значительным повышением уровня ЦИК, иммуноглобулинов (Ig) всех основных классов (M, A, G) в сыворотке крови. Всё это свидетельствует о неадекватности иммунного ответа на внутриклеточную инфекцию, о тенденции к хронизации инфекционно-воспалительного процесса, а также о возможности его затяжного течения. В иммунограмме при внутриклеточном инфицировании появляются следующие изменения: выраженный лимфоцитоз,

незначительное повышение СОЭ, высокое содержание цитотоксических лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>), активация фагоцитоза (поглотительной активности нейтрофилов и спонтанной бактерицидности), умеренное повышение концентрации ЦИК, IgM и острофазовых воспалительных белков (С-реактивного белка, компонентов системы комплемента) в сыворотке крови [4].

Данные по функционированию иммунной системы при ВП различной этиологии и тяжести течения на фоне наркотической зависимости и ВИЧ-инфекции весьма скудны и противоречивы. В связи с этим большой интерес представляет комплексное изучение клинических и иммунологических показателей при ВП различной этиологии и тяжести течения.

Нами было проведено исследование по выявлению и сопоставлению основных клинических проявлений ВП у наркоманов с ВИЧ-инфекцией и у больных без ВИЧ-инфекции и наркотической зависимости. Также анализировали сопутствующую патологию у этих групп пациентов и сроки обращения за медицинской помощью.

### Результаты исследования

Всего было обследовано 56 ВИЧ-инфицированных наркоманов с ВП – 23 женщины и 33 мужчины в возрасте от 23 до 49 лет (1-я группа) и 30 больных ВП без ВИЧ и наркотической зависимости – 10 женщин и 20 мужчин в возрасте от 18 до 65 лет (2-я группа).

Пациенты 1-й группы имели ВИЧ-инфекцию стадий 3, 4А, 4Б (по классификации академика РАМН В.И. Покровского, 2001–2002 годы) и состояли на диспансерном учете в Тольяттинском городском центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями. Все они были курильщиками со средним стажем курения 10 пачек-лет. Во 2-й группе было 13 курильщиков со стажем 16 пачек-лет.

### Клинические особенности ВП у ВИЧ-инфицированных наркоманов

Основные клинические проявления ВП и сопутствующие заболевания у обследованных пациентов указаны в табл. 1 и 2.

Из таблиц видно, что в обеих группах больных основными клиническими проявлениями ВП были кашель, лихорадка, одышка, боли в груди. У ВИЧ-инфицированных наркоманов встречалось кровохарканье, которого не было у пациентов без ВИЧ и наркотической зависимости. Последние чаще жаловались на одышку, что можно объяснить наличием сопутствующих коморбидных состояний – хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы. Отмечена более поздняя обращаемость ВИЧ-инфицированных наркоманов за медицинской помощью – через 14,3 сут с момента начала заболевания, в то время как у пациентов без ВИЧ-инфекции и наркотической зависимости этот показатель составил 9,3 сут.

### Изменения кроветворения и периферической крови при ВП у ВИЧ-инфицированных наркоманов

Внебольничные пневмонии у ВИЧ-инфицированных наркоманов очень часто сопровождаются различными изменениями в периферической крови. Нарушения, развивающиеся в системе кроветворения у таких больных, многообразны, касаются всех звеньев гемопоэза и нередко сопутствуют клинической картине болезни; они наиболее выражены при поздних стадиях заболевания и указывают на тяжелое прогрессирующее течение инфекции.

Многие авторы считают, что ВИЧ может инфицировать все клетки крови, имеющие CD4<sup>+</sup>-рецептор. В организме человека выделяют прямые клетки-мишени для вируса. ВИЧ при репликации оказывает патогенное влияние на клетки крови, вызывая уменьшение их количества и нарушение функции. Основной клеткой-мишенью для ВИЧ являются Т-лимфоциты. ВИЧ оказывает выраженное цитопатогенное воздействие на Т-лимфоциты, вызывая их цитоллиз. Гибель Т-лимфоцитов может происходить в результате аутоиммунного воздействия.

Разрушительный цитопатогенный эффект отсутствует в отношении дендритных клеток [5]. В клетках моноцитарно-макрофагального звена происходит интенсивная репликация ВИЧ. Уменьшения числа моноцитов практически не бывает и в поздней стадии ВИЧ-инфекции (при СПИДе) [6]. Взаимодействие ВИЧ с эозинофилами осуществляется путем связывания белка gp120 (гликопротеина вирусной оболочки) с CD4<sup>+</sup>-рецептором, который представлен на плазматической мембране эозинофила и имеет такую же структуру, как и у CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов.

Наиболее выраженные нарушения периферической картины крови при ВИЧ-инфекции отмечаются на поздней стадии заболевания в виде нейтропении, анемии, тромбоцитопении. Механизмы развития цитопении при выраженной клинической симптоматике у наркоманов с ВИЧ-инфекцией разнообразны. Возникновение нейтропении обычно совпадает с появлением оппортунистических инфекций. Наиболее вероятный механизм развития анемии при наркотической зависимости и ВИЧ-инфекции – гипопролиферация клеток эритроидного ряда, на что указывает наличие ретикулоцитопении [7]. Часто единственным проявлением гематологических нарушений может быть тромбоцитопения. Рецепторы CD4<sup>+</sup> на тромбоцитах отсутствуют. Тромбоцитопения у ВИЧ-инфицированных наркоманов может быть обусловлена прямым поражением мегакариоцитов (антиген CD4<sup>+</sup> экспрессируется на поверхности 25% мегакариоцитов) и аутоиммунной агрессией [8].

У больных ВИЧ-инфекцией нарушается кроветворная функция костного мозга, возникает миелодисплазия. На начальной стадии ВИЧ-инфекции у наркоманов в костномозговой ткани определяются гиперпластические нарушения, а при прогрессировании заболевания развивается гипоплазия. Дисмиелопоэз может быть вызван рядом причин, таких как нарушение пролиферации и дифференцировки кроветворных клеток из-за непосредственного ви-

русного поражения клеток-предшественниц гемопоэза, вирусное инфицирование клеток кроветворного микроокружения с последующим изменением их свойств, непосредственное вирусное воздействие на эндотелий синусоидальных сосудов и нарушение их функциональных способностей.

Структурные изменения костного мозга затрагивают как гемопоэтическую ткань, так и стромальные элементы. В стромальных фибробластах костного мозга интенсивной репликации вируса не наблюдается. Поражение стромальных клеток при наркотической зависимости в сочетании с ВИЧ-инфекцией обусловлено прямым цитопатогенным действием вируса. Также происходит гиперпродукция провоспалительных цитокинов лимфоцитарного и макрофагального происхождения фактора некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкина-1, регулирующих функциональную активность клеток костного мозга и вызывающих ингибирование продукции ими колониестимулирующих факторов, фактора роста полипотентной стволовой кроветворной клетки (ПСКК); наблюдается уменьшение числа клеток-предшественников [9, 10].

Предположения о возможности инфицирования ПСКК вирусом иммунодефицита не были подтверждены при попытке заражения ПСКК *in vitro*. Отрицательные результаты были получены также при исследовании CD34<sup>+</sup>-клеток методом полимеразной цепной реакции с целью выявления включений ВИЧ.

Таким образом, следует отметить, что наибольшее значение имеют изменения функциональной активности стромальных клеток, которые могут обнаруживаться на ранних стадиях ВИЧ-инфекции у наркоманов. Это способствует прогрессированию иммунодефицита. Морфологические и функциональные изменения клеток костного мозга и стромальных клеток могут быть выявлены раньше, чем уменьшение числа CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов в периферической крови.

Учитывая то, что костный мозг страдает уже на ранних стадиях ВИЧ-инфекции, можно сделать вывод о том, что изменения крови сопутствуют большинству патологических состояний, встречающихся при сочетании наркотической зависимости и ВИЧ-инфекции.

На следующем этапе работы изучали изменения периферической крови при тяжелой ВП у ВИЧ-инфицированных наркоманов с различными стадиями ВИЧ-инфекции. Было обследовано 75 госпитализированных ВИЧ-инфицированных пациентов с ВП и наркотической зависимостью (30 женщин и 45 мужчин в возрасте от 23 до 49 лет). Больные были разделены на 3 группы в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции – 3, 4А, 4Б. Все они были потребителями инъекционных наркотиков и курильщиками со стажем курения 15 пачек-лет. По поводу ВП больные получали следующие препараты: макролиды в комбинации с цефалоспорином III поколения в течение 7 дней, фторхинолоны.

В 1-ю группу вошло 28 пациентов со стадией 3 ВИЧ-инфекции (10 женщин и 18 мужчин); во 2-ю – 26 пациентов со стадией 4А ВИЧ-инфекции (11 женщин и 15 муж-

**Таблица 3.** Средние значения показателей крови у обследованных больных при тяжелой ВП

Группа больных	Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	Гемоглобин, г/л	Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	Нейтрофилы, %		Моноциты, %	Базофилы, %	Эозинофилы, %	Лимфоциты, %	СОЭ, мм/ч
					палочко-ядерные	сегментоядерные					
Со стадией 3											
при поступлении	10,84	4,25	124,57	249,89	8,32	59,00	8,11	1,00	1,36	22,50	40
при выписке	6,60	4,36	129,00	211,82	1,54	52,00	7,14	1,04	2,04	36,21	23
Со стадией 4А											
при поступлении	8,95	4,04	111,54	246,42	7,12	60,46	6,15	1,04	1,46	22,60	49
при выписке	6,81	4,13	118,88	245,88	1,38	54,15	5,38	1,08	1,81	37,54	29
Со стадией 4Б											
при поступлении	8,54	3,41	99,00	238,38	10,67	60,71	7,52	1,14	2,10	19,29	52
при выписке	5,24	3,70	103,05	238,95	3,95	50,95	7,10	1,10	2,19	32,00	36

чин); в 3-ю – 21 пациент со стадией 4Б ВИЧ-инфекции (9 женщин и 12 мужчин).

Статистическую обработку данных выполняли с помощью программы SPSS 11.5. Результаты представлены как среднее арифметическое и его ошибка ( $M \pm m$ ). Критическое значение уровня значимости принимали равным 0,05. Сравнение групп больных проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа и критерия Манна–Уитни–Вилкоксона. Сравнение нескольких групп больных выполняли с помощью одно- и двухфакторного дисперсионного анализа. Для выяснения совместного действия факторов времени и стадии ВИЧ-инфекции выполняли дисперсионный анализ для повторных измерений. Основные показатели периферической крови до и после лечения приведены в табл. 3.

В 1-й группе лейкоцитоз составил  $10,84 \times 10^9/\text{л}$  и превышал этот показатель в остальных группах. Число эритроцитов ( $4,25 \times 10^{12}/\text{л}$ ), тромбоцитов ( $249,89 \times 10^9/\text{л}$ ), сегментоядерных нейтрофилов (59,0%) было в норме, понижение уровня гемоглобина было умеренным (124,57 г/л). СОЭ составила 40 мм/ч и в этой группе была наименьшей по сравнению с показателями в других группах.

Во 2-й группе было более выраженным снижение уровня гемоглобина (111,54 г/л), числа эритроцитов ( $4,04 \times 10^{12}/\text{л}$ ) и тромбоцитов ( $246,42 \times 10^9/\text{л}$ ) при сохранении

двух последних показателей в пределах нормы. Эта группа также характеризовалась более выраженным повышением СОЭ по сравнению с показателем 1-й группы (49 мм/ч). Уровни лимфоцитов в 1-й и 2-й группах не различались.

Третья группа характеризовалась отсутствием лейкоцитоза (что связано с токсическим влиянием ВИЧ на костный мозг) по сравнению с первыми двумя группами. Палочкоядерный сдвиг был самым высоким в этой группе больных, где часто встречались двусторонние деструктивные процессы.

В 3-й группе были наиболее низкими концентрация гемоглобина (99,0 г/л), число эритроцитов ( $3,41 \times 10^{12}/\text{л}$ ), тромбоцитов ( $238,38 \times 10^9/\text{л}$ ) и лимфоцитов (19,29%). Кроме того, в 3-й группе СОЭ была наибольшей (52 мм/ч). Число сегментоядерных нейтрофилов у больных этой группы (с поздними стадиями ВИЧ-инфекции) оказалось высоким. Для определения достоверности различий показателей крови в отдельных группах больных ВП был проведен анализ при помощи U-критерия Манна–Уитни–Вилкоксона. Для большинства показателей обнаружено отсутствие достоверных различий между тремя группами. Однако при сравнении показателей крови у ВИЧ-инфицированных больных тяжелой ВП были выявлены следующие различия: у наркоманов с более поздней стадией ВИЧ-инфекции был достоверно ниже уровень гемоглобина, более выражен палочкоядерный сдвиг, а также достоверно выше значение СОЭ.

В результате лечения во всех трех группах отмечалась нормализация числа лейкоцитов, палочкоядерных нейтрофилов, увеличение числа эритроцитов и лимфоцитов, повышение уровня гемоглобина, снижение содержания сегментоядерных нейтрофилов и СОЭ. При анализе показателей периферической крови после лечения ВП у ВИЧ-инфицированных пациентов с наркотической зависимостью были выявлены достоверные различия между уровнями до и после лечения таких показателей, как концентрация гемоглобина, число лейкоцитов, эритроцитов, палочкоядерных нейтрофилов и СОЭ. Для определения достоверности динамики гематологических показателей был проведен дисперсионный анализ для повторных измерений (табл. 4).

**Таблица 4.** Достоверность изменений показателей периферической крови под влиянием лечения в группе ВИЧ-инфицированных больных ВП

Показатель	Достоверность, p
Лейкоциты	<0,001*
Эритроциты	0,074
Гемоглобин	<0,001*
Тромбоциты	0,006
Нейтрофилы	
палочкоядерные	<0,001*
сегментоядерные	<0,001*
Моноциты	0,197
Лимфоциты	<0,001*
СОЭ	<0,001*

\* Различия между показателями до и после лечения достоверны.

Результаты многофакторного анализа свидетельствуют о том, что среди анализируемых показателей на клиническую картину заболевания оказывали влияние уровни гемоглобина, эритроцитов и лимфоцитов в периферической крови. Вместе с тем содержание тромбоцитов, моноцитов, базофилов и эозинофилов в периферической крови ни в одной из групп не несло значимую факторную нагрузку.

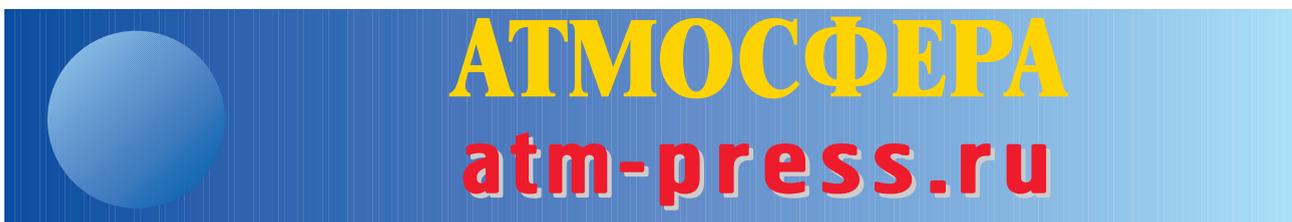
Анализ изменений показателей периферической крови при ВП у ВИЧ-инфицированных наркоманов показал, что они носят однотипный характер во всех группах, но на поздних стадиях ВИЧ-инфекции более выраженные гематологические нарушения обусловили тяжелое течение ВП, что находит подтверждение в большинстве научных исследований.

Таким образом, у ВИЧ-инфицированных наркоманов встречалось кровохарканье, которого не было у пациентов без ВИЧ и наркотической зависимости; они позже (в среднем на 5 сут), чем другие больные, обращались за медицинской помощью. Это особенно актуально в связи с необходимостью максимально быстрого назначения антимикробной химиотерапии у больных ВП в соответствии с

национальными и международными клиническими рекомендациями. Наиболее часто ВП встречается у ВИЧ-инфицированных наркоманов с ранним развитием деструктивных процессов, резистентных к терапии, бактериемии, эмпиемы плевры, рецидивов болезни после адекватного лечения.

### Список литературы

1. Респираторная медицина / Под ред. А.Г. Чучалина. II т. М., 2007. С. 559–570.
2. Хайтов Р.М. и др. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы: Рук. для врачей. М., 2009.
3. GILKS C.F. et al. // Lancet. 2006. V. 368. Issue 9534. P. 505.
4. Внебольничная пневмония (этиология, патогенез, диагностика и лечение): Пособие для врачей / Под общ. ред. А.Г. Чучалина. СПб., 2006.
5. Рахманова А.Г. и др. ВИЧ-инфекция. СПб., 2004. С. 152.
6. Freedman A.R. et al. // Nat. Med. 1996. V. 2. № 1. P. 46.
7. Zon L.I. et al. // Br. J. Haematol. 1987. V. 66. P. 251.
8. Zucker-Franklin D., Cao Y. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1989. V. 86. P. 5595.
9. Jongen M. et al. // Eur. J. Clin. Invest. 1993. V. 23. Suppl. 1. P. 39.
10. Caux C. et al. // Blood. 1990. V. 75. № 1. P. 2292. ●



На сайте **atm-press.ru** вы сможете **ПРИБРЕСТИ** все наши книги по издательским ценам без магазинных наценок.

Также на сайте **atm-press.ru** В **БЕСПЛАТНОМ ДОСТУПЕ** вы найдете **ПОЛНУЮ** электронную версию журналов “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”, “Астма и Аллергия”, “Лечебное дело”, “Атмосфера. Новости кардиологии”, “Нервные болезни”, “Нервы”, переводов на русский язык руководств и брошюр.

### Уважаемые коллеги!



Московское отделение Российского респираторного общества подготовило переводы новых версий Доклада рабочей группы **GINA** (Global Initiative for Asthma) – **Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы** (пересмотр 2011 г.) и Доклада рабочей группы **GOLD** (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – **Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких** (пересмотр 2011 г.).

Переводы докладов выполнены под редакцией профессора А.С. Белевского и предназначены пульмонологам, аллергологам, терапевтам, врачам общей практики, руководителям органов здравоохранения.

БЕСПЛАТНО скачать русскоязычные переводы новых версий докладов вы можете с сайтов:

**GINA**

[http://www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA\\_Russian\\_2011.pdf](http://www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA_Russian_2011.pdf)

**GOLD**

[http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report2011\\_Russian.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report2011_Russian.pdf)