

*Азовцева О.В., кандидат медицинских наук, доцент,
Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого,
Богачёва Т.Е., врач-инфекционист,
Семёнова О.Д., врач-инфекционист,
Новгородская областная инфекционная больница*

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ПНЕВМОЦИСТНОЙ ПНЕВМОНИИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

Аннотация: пневмония является одним из маркеров иммунодефицитного состояния. И действительно у ВИЧ/СПИД больных пневмоцистная пневмония имеет наибольшее распространение.

Цель исследования: изучить особенности клинического течения пневмоцистной пневмонии у ВИЧ-инфицированных больных.

Материалы и методы: проведен анализ литературных данных и ретроспективный анализ 143 историй болезни умерших пациентов, поступивших в стационар ГО БУЗ «Новгородская областная инфекционная больница» за период с 2004 по 2016 год. В исследование вошли пациенты с различными сроками заболевания, с ранее известным ВИЧ-статусом и впервые выявленные пациенты. Учитывались социально-демографические, клинические (СПИД-индикаторные и сопутствующие заболевания), а также иммунологические характеристики.

Заключение: диагноз ПП является обоснованным, если у пациента прогрессирующая дыхательная недостаточность; низкое количество СД4-лимфоцитов (ниже 200 кл/мкл); из респираторного тракта выделен геномный материал *P. jiroveci*; на рентгенограмме органов грудной клетки — 2-сторонняя пневмоническая инфильтрация; дополнительными критериями являются - ускоренная СОЭ; повышенный показатель ЛДГ.

Для предупреждения развития пневмоцистной пневмонии необходимо увеличить число обследований на ВИЧ-инфекцию в уязвимых групп населения (для снижения частоты поздновыявленных больных), повысить количество больных состоящих на диспансерном наблюдении, своевременно проводить профилактику пневмоцистной пневмонии ВИЧ-инфицированных больных (при снижении СД4-лимфоцитов <200 кл/мкл препаратом ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол)), а также своевременно назначать и использовать АРВТ в качестве профилактики.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, пневмоцистная пневмония, оппортунистические инфекции, клиника, диагностика, СД4-лимфоциты

Введение Пневмония является одним из маркеров иммунодефицитного состояния. На фоне иммунодефицитного состояния пневмоцистная пневмония (ПП) имеет наибольшее распространение у ВИЧ/СПИД больных. С данной патологией могут встретиться врачи разных специальностей: терапевты, пульмонологи и инфекционисты. По данным Самитовой Э.Р. и соавт. число больных ПП составляет от 5,6 до 8,5 % относительно всех госпитализируемых ВИЧ-инфицированных больных [1].

Цель исследования: изучить особенности клинического течения ПП у ВИЧ-инфицированных больных.

Материалы и методы.

Проведен анализ литературных данных и ретроспективный анализ 143 историй болезни умерших пациентов, поступивших в стационар ГО БУЗ «Новгородская областная инфекционная больница» за период с 2004 по 2016 год.

Диагноз сопутствующей патологии устанавливался по результатам клинических, лабораторных, инструментальных исследований. Причины смерти определялись по клиническим и патоморфологическим эпикризам (анализ аутопсий проводился

на основании заключений патологоанатомических протоколов).

В исследование вошли пациенты с различными сроками заболевания. Это были пациенты с ранее известным ВИЧ-статусом так и пациенты с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией во время госпитализации. Учитывались социально-демографические, клинические (СПИД-индикаторные и сопутствующие заболевания), а также иммунологические характеристики.

Исследование соответствует этическим нормам, применимым к ретроспективному анализу, где не освещаются данные по отдельным пациентам.

Статистический анализ проведен в системе Statistica for Windows v. 9.

Результаты и их обсуждение. ПП - это инфекция дыхательных путей, которая приводит к развитию острой дыхательной недостаточности и без этиотропной терапии часто заканчивается летально [2]. ПП является одной из самых распространенных оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных больных.

Возбудителем инфекции является *Pneumocystis jiroveci hominis* – условно-патогенные грибы с

внеклеточным циклом развития со строгим тропизмом к легочной ткани.

Pneumocystis jiroveci широко распространен и выявляется повсеместно. В естественных условиях встречается практически у всех животных: диких, синантропных и сельскохозяйственных (крыс, мышей, зайцев, крупного рогатого скота, свиней, коз, овец, собак).

Источником заболевания является больной человек или носитель. Механизм передачи - аспирационный. Пути передачи: воздушно-капельный, воздушно-пылевой. Факторами передачи инфекции является мокрота, слизь верхних дыхательных путей.

Входными воротами служат дыхательные пути.

Выделяют группы риска по ПП, куда входят ВИЧ-инфицированные, больные с иммуносупрессией по поводу лейкозов, новообразований, пересадки костного мозга, пересадки органов, системных заболеваний соединительной ткани; истощенные новорожденные; больные с болезнью Иценко-Кушинга и другие.

По данным Ермак Т. Н. развитие ПП зависит от характера и степени выраженности иммунодефицита. В работах Ермак Т. Н. описано, что средняя частота развития ПП при ВИЧ-инфекции составляет более 50%, а при других иммунодефицитных состояниях — не превышает 1 % [3]. ПП возникает при нарушениях как гуморального, так и клеточного звена иммунитета. И может возникать при изолированном В- или Т-клеточном дефиците [3]. Однако в настоящее время все механизмы повышенной восприимчивости к ПП остаются неясными [4]. По данным Laurence Н. (2006) наиболее важным предрасполагающим фактором к развитию ПП является дефект Т-клеточного иммунитета [4]. Работы Eva Carmona, 2011 г. доказывают, что степень нарушения клеточного иммунитета является критическим фактором для прогнозирования функции легких и выживаемости [5]. Беляков Н.А. и соавт. утверждают, что ПП возникает при уровне CD4 менее 200 кл/мкл [6]. R. Utili и соавт. четко доказано, что восстановление функциональной активности CD4-лимфоцитов под воздействием антиретровирусной терапии оказывает положительное влияние на снижение риска развития ПП [7].

Поэтому ПП может протекать как первичное заболевание, так и реактивация латентной инфекции.

ПП имеет постепенное развитие (от нескольких недель до нескольких месяцев) клинических проявлений. Заболевание чаще начинается с лихорадки, кашля, который вначале заболевание непродуктивный, сухой, навязчивый, а в дальнейшем становится постоянным и продуктивным. Специ-

фическим симптомом развития ПП является одышка. Она имеет постепенное, но при этом агрессивное развитие до формирования признаков дыхательной недостаточности.

Клинически у большинства больных имеется диссонанс между выраженностью дыхательной недостаточности и скудостью физикальных данных.

ПП является типичным СПИД-маркерным заболеванием, которое характерно для «поздних» стадий ВИЧ-инфекции. Однако, в литературе описаны редкие случаи ПП как проявление острой ВИЧ-инфекции [8].

Иммунитет после перенесенного заболевания не стойкий. Рецидивы регистрируются у четверти больных.

По данным Carmona Eva (2011 г.) самым важным диагностическим инструментом для ПП является высокая клиническая настороженность [5]. Лабораторная диагностика ПП включает в себя выявление *P. jiroveci* методами иммунофлюоресценции и/или молекулярно-биологическим методом. Мокрота и/или бронхоальвеолярная жидкость являются материалом для исследования.

По данным Carmona Eva (2011 г.) рентгенологические изменения при ПП являются неспецифическими и могут варьировать от нормальных и субнормальных до различной степени двусторонних и обычно симметричных инфильтратов в легких [5]. При компьютерной томографии определяются чаще 2-сторонние инфильтративные поражения легочной ткани с зонами затемнений по типу «матового стекла».

Дополнительным критерием в постановке диагноза ПП является определение повышенной активности ЛДГ, СОЭ и снижение рО₂ в крови.

На следующем этапе работы мы приводим результаты собственных исследований по выявлению клинико-лабораторных особенностей течения и выявления ПП у ВИЧ-инфицированных больных.

В Новгородской области сохраняется напряженная ситуация по ВИЧ-инфекции. На конец 2016 года в области зарегистрировано 3187 случаев ВИЧ-инфекции (информационный бюллетень за 2016г. «ВИЧ-инфекция в Новгородской области»). Согласно статистической форме №61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией», состоит под диспансерным наблюдением 2170 ВИЧ-инфицированных, что составляет 68% от выявленных. Из числа зарегистрированных умерли 725 пациента. Смертность составила 22,7%.

В области ежегодно увеличивается число госпитализаций, среди которых отмечается ежегодное утяжеление состояния ВИЧ-инфицированных пациентов (табл. 1).

Таблица 1

**Количество ВИЧ-инфицированных, получающих стационарную помощь
в ГО БУЗ «Новгородская областная инфекционная больница»**

| | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 |
|---------------------------------------|------|------|------|------|------|------|-------|------|------|------|------|------|------|
| Количество госпитализированных (абс.) | 97 | 104 | 86 | 97 | 91 | 101 | 132 | 139 | 91 | 112 | 105 | 103 | 164 |
| Количество умерших (абс.) | - | 4 | 6 | 7 | 6 | 7 | 17 | 13 | 9 | 12 | 17 | 25 | 20 |
| Смертность (%) | - | 3,85 | 6,98 | 7,22 | 6,6 | 6,93 | 12,88 | 9,35 | 9,89 | 10,7 | 16,2 | 24,3 | 12,2 |

Причинами утяжеления состояния у ВИЧ-инфицированных больных на наш взгляд являются: несвоевременность выявления ВИЧ-инфицированных людей; низкая приверженность к диспансерному наблюдению и лечению; увеличение стажа ВИЧ-инфекции в результате чего происходит прогрессирование основного заболевания и поэтому ежегодно увеличивается количество ВИЧ-инфицированных, нуждающихся в стационарной помощи.

Учитывая, что ИП даже при специфическом лечении может заканчиваться летально, мы решили рассмотреть особенности летальных случаев ИП.

Всего за период существования специализированного отделения (2004-2016 гг.) умерли 143 пациента. Средний возраст умерших лиц составил $34,6 \pm 0,79$ года (минимальный возраст — 20 год, самому старшему больному было 60 лет). Среди умерших пациентов преобладали мужчины (60%). Средний срок инфицирования у данных больных равен $6,37 \pm 0,36$ года.

Для всех умерших была характерна недостаточная приверженность к диспансерному наблюдению (и, как следствие, непроведение химиопрофилактики оппортунистических инфекций) и лечению ВИЧ-инфекции. Это спровоцировало у пациентов прогрессирование иммуносупрессии и смерть.

Впервые выявленные пациенты составили — 14,7% (табл. 2). Понятие «поздно выявленные случаи ВИЧ-инфекции» это первичная установка диагноза при клинической картине СПИДа (наличии оппортунистических инфекций) и/или при уровне CD4-лимфоцитов менее 350 кл/мкл. Пациенты с поздно выявленной ВИЧ-инфекцией представляют серьезную проблему для системы здравоохранения. Так как лечение данной группы больных является более дорогостоящим и не столь эффективным [9]. Некоторым пациентам диагноз ВИЧ-инфекция устанавливается за несколько дней до смерти и на момент госпитализации эти больные нуждаются в большей степени в паллиативной помощи, нежели в специализированном лечении.

Таблица 2

Количество поздно выявленных пациентов

| | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 |
|---------------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Количество умерших (абс.) | 6 | 7 | 17 | 13 | 9 | 12 | 17 | 25 | 20 |
| Из них поздно выявленные (абс) | 1 | 2 | 5 | - | 1 | 3 | - | 3 | 6 |
| Доля поздно выявленных от умерших (%) | 16,6 | 28,5 | 29,4 | - | 11,1 | 25 | - | 12 | 30 |

У поздно выявленных больных в танатогенезе преобладали: пневмоцистная пневмония (33,3%), генерализованный туберкулез (19%), поражение ЦНС (28,5%, в том числе в 1/3 туберкулезной и в 1/3 токсоплазменной этиологии). Сепсис развивался у 14,3% пациентов (в 1 случае был обусловлен *C. albicans*). У 19% пациентов наблю-

дилось сочетание двух и более СПИД-ассоциированных заболеваний.

В 85,9% случаев пациенты умирали в стадии СПИДа (4В-5 стадии) на фоне выраженной иммуносупрессии и вторичных заболеваний (табл. 3).

Таблица 3

Распределение умерших пациентов по стадиям

| Стадия ВИЧ-инфекции | Всего | % |
|---------------------|-------|------|
| 4А | 1 | 0,69 |
| 4Б | 19 | 13,8 |
| 4В | 64 | 44,7 |
| 5 | 59 | 41,2 |
| | | 85,9 |

Средний уровень CD4-лимфоцитов в крови больных в стационаре составил 104 ± 26 клеток/мкл, содержание РНК ВИЧ $523 \ 048 \pm 20 \ 949$

копий/мл (разброс от неопределяемой величины до нескольких миллионов).

Диагноз ПП всем больным (n=47) устанавливался на основании лабораторного выделения геномного материала *P. jiroveci* методом ПЦР из мокроты, реже БАЛ. Летальные случаи были все подтверждены гистологическими заключениями.

У всех больных ПП развивалась постепенно на фоне длительной лихорадки (разной степени выраженности), кашля, который вначале был сухим, затем влажным. У 100% больных наблюдались признаки дыхательной недостаточности, которые прогрессивно нарастали. Внегочных диссеминаций не отмечалось ни у кого. Рентгенологически у только в 10,6% наблюдалась специфическая кар-

тина в виде «ватного» легкого, у остальных двусторонняя пневмоническая инфильтрация. В 100% случаев наблюдалась ускоренная СОЭ.

Самые низкие показатели количества СД4-лимфоцитов (рис.1) в крови были у пациентов, умерших и от ПП (40 ± 19 кл/мкл) и от токсоплазмоза головного мозга (37 ± 10 кл/мкл). Причем в этих группах отмечается не только самый низкий уровень СД4-лимфоцитов, но также самый высокий уровень поздно выявленных пациентов, среди умерших. При токсоплазмозе доля поздно выявленных составила 20%, а в группе ПП 25% среди умерших.

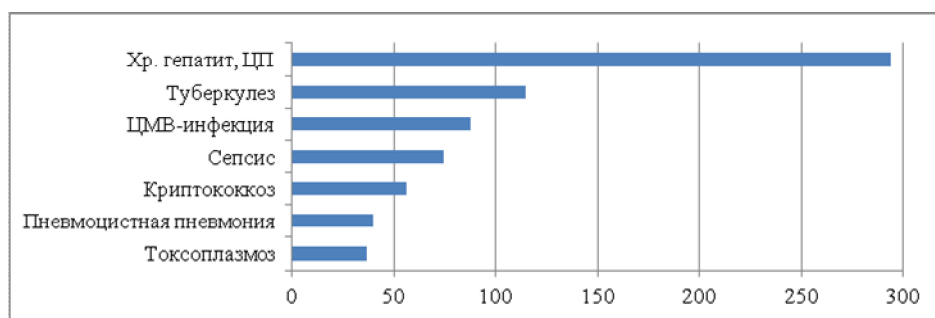


Рис. 1. Уровень СД4-лимфоцитов в крови умерших с различными коморбидными заболеваниями (кл/мкл)

Все пациенты с первого дня заболевания получали специфическую терапию по ПП в виде комбинированного препарата ко-тримоксазол парентерально, длительную ГКС-терапию, однако спасти их не удалось.

Заключение. Диагноз ПП является обоснованным, если у пациента прогрессирующая дыхательная недостаточность; низкое количество СД4-лимфоцитов (ниже 200 кл/мкл); из респираторного тракта выделен геномный материал *P. jiroveci*; на рентгенограмме органов грудной клетки — 2-сторонняя пневмоническая инфильтрация; допол-

нительными критериями являются - ускоренная СОЭ; повышенный показатель ЛДГ.

Для профилактики развития ПП необходимо увеличить число обследований на ВИЧ-инфекцию в уязвимых группах населения (для снижения частоты поздно выявленных больных), повысить количество больных состоящих на диспансерном наблюдении, своевременно проводить профилактику ПП (при снижении СД4-лимфоцитов <200 кл/мкл препаратом ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол)), своевременно назначать и использовать АРВТ в качестве профилактики ПП.

Литература

1. Самитова Э.Р. и др. Диагностика пневмоцистной пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией // Инфекционные болезни. 2007. Т. 5. № 4. С. 66 – 68.
2. Михайловский А.М. Особенности клинико-морфологических проявлений туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией в Оренбургской области. Автореф. дисс. ... канд. мед. н. М. 2011: 27 с.
3. Ермак Т. Н. Лечение пневмоцистной пневмонии при ВИЧ-инфекции // Фарматека. 2003. № 13. С. 17 – 21.
4. Laurence Huang et al. An Official ATS Workshop Summary: Recent Advances and Future Directions in Pneumocystis Pneumonia (PCP) // Proceedings of the American Thoracic Society. 2006. Vol.3. P. 655 – 664.
5. Carmona Eva M. et al. Update on the Diagnosis and Treatment of Pneumocystis Pneumonia // Ther. Adv. Resp. Dis. — 2011. — Vol. 5, N 1. — P. 41–59.
6. Вирус иммунодефицита человека – медицина. Под ред. Н.А. Белякова, А.Г. Рахмановой. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. 752 с., ил.
7. Utili R. et al. Efficacy of caspofungin addition to trimethoprim-sulfamethoxazole treatment for severe pneumocystis pneumonia in solid organ transplant recipients // Transplantation. 2007. Vol. 84. P. 685 – 688.

8. Byers D.K., Decker C.F. Unusual case of Pneumocystis jiroveci Pneumonia during primary HIV infection // AIDS Read. 2008. V. 18, № 6. P. 313 – 317.
9. Мусатов В.Б., Якубенко А.Л., Тыргина Т.В. Поздно выявленные случаи ВИЧ-инфицированных среди госпитализированных пациентов // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. СПб, 2010. Т. 2. № 3. С. 88 – 90.

References

1. Samitova E.H.R. i dr. Diagnostika pnevmocistnoj pnevmonii u bol'nyh VICH- infekcij // Infekcionnye bolezni. 2007. T. 5. № 4. S. 66 – 68.
2. Mihajlovskij A.M. Osobennosti kliniko-morfologicheskikh proyavlenij tuberkuleza, sochetannogo s VICH- infekcij v Orenburgskoj oblasti. Avtoref. diss. ...kand. med. n. M. 2011: 27 s.
3. Ermak T. N. Lechenie pnevmocistnoj pnevmonii pri VICH- infekcii // Farmateka. 2003. № 13. S. 17 – 21.
4. Laurence Huang et al. An Official ATS Workshop Summary: Recent Advances and Future Directions in Pneumocystis Pneumonia (PCP) // Proceedings of the American Thoracic Society. 2006. Vol.3. R. 655 – 664.
5. Carmona Eva M. et al. Update on the Diagnosis and Treatment of Pneumocystis Pneumonia // Ther. Adv. Resp. Dis. — 2011. — Vol. 5, N 1. — R. 41–59.
6. Virus immunodeficitna cheloveka – medicina. Pod red. N.A. Belyakova, A.G. Rahmanovoj. SPb.: Baltijskij medicinskij obrazovatel'nyj centr, 2010. 752 s., il.
7. Utili R. et al. Efficacy of caspofungin addition to trimethoprim-sulfamethoxazole treatment for severe pneumocystis pneumonia in solid organ transplant recipients // Transplantation. 2007. Vol. 84. R. 685 – 688.
8. Byers D.K., Decker C.F. Unusual case of Pneumocystis jiroveci Pneumonia during primary HIV infection // AIDS Read. 2008. V. 18, № 6. P. 313 – 317.
9. Musatov V.B., YAKubenko A.L., Tyrgina T.V. Pozdno vyyavlennye sluchai VICH- inficirovannyh sredi hospitalizirovannyh pacientov // VICH- infekciya i immunosupressii. SPb, 2010. T. 2. № 3. S. 88 – 90.

*Azovtseva O.V., Candidate of Medical Sciences (Ph.D.), Associate Professor,
Yaroslav-the-Wise Novgorod State University,
Bogacheva T.E., Infectious Disease Doctor,
Semyonova O.D., Infectious Diseases Doctor,
Novgorod Regional Infectious Diseases Hospital*

CLINICAL FEATURES PNEUMOCYSTIS IN HIV-INFECTED PATIENTS

Abstract: one of the first symptoms allowing to suspect an immune deficiency is pneumonia. The most common in HIV-infected patients is pneumocyst pneumonia.

The aim of the investigation was to study the clinical course of pneumocyst pneumonia in HIV-infected patients.

Materials and methods: the analysis of literature data and retrospective analysis of 143 case histories of deceased patients admitted to the hospital of GO BUZ "Novgorod regional infectious diseases hospital" for the period from 2004 to 2016. The study included patients with different stages of the disease, with previously known HIV status for the first time revealed patients. Socio-demographic, clinical (AIDS-indicator and related diseases), as well as immunological characteristics were taken into account.

Conclusion: verification of the diagnosis of pneumocyst pneumonia is based on the identification of a characteristic clinical picture (leading syndrome — progressive respiratory failure); determining the immunodeficiency status of the patient; high rates of ESR and total LDH activity, arterial hypoxemia (decrease in Rao2); isolation of the causative agent from the biological material of the respiratory tract; radiological and bilateral interstitial infiltrative changes in the lungs.

To prevent the development of pneumocystic pneumonia, it is necessary to increase the number of HIV tests in vulnerable groups (to reduce the frequency of late-onset patients), increase the number of patients who are on dispensary supervision, timely prevent pneumonia of HIV-infected patients (with a decrease in SD4-lymphocytes <200 with Biseptol), as well as timely prescribe and use art as prevention.

Keywords: HIV infection, Pneumocystis pneumonia, opportunistic infections, clinical features, diagnosis, CD4-lymphocytes