

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

УДК 616.9 : 616.2

ПОРАЖЕНИЕ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Е. А. Иоанниди, О. А. Чернявская, И. В. Макарова, М. С. Тимонова, В. Г. Божко

Кафедра инфекционных болезней с эпидемиологией и тропической медициной ВолГМУ

В статье даны краткие сведения по диагностике и лечению наиболее распространенных вторичных заболеваний, протекающих с поражением органов дыхания (туберкулез легких, бактериальные пневмонии, пневмоцистная пневмония, вирусные герпетические пневмонии) у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, вторичные заболевания, оппортунистические инфекции, туберкулез, пневмоцистная пневмония, бактериальные пневмонии, герпетические инфекции.

RESPIRATORY DISEASES OF HIV-INFECTED PATIENTS

E. A. Ioannidi, O. A. Chernyavskaya, I. V. Makarova, M. S. Timonova, V. G. Bozhko

Brief information on diagnostics and treatment of the most common respiratory secondary diseases in HIV-infected patients is presented in the article. The diseases are pulmonary tuberculosis, bacterial pneumonia, viral herpetic pneumonia and pneumocystic pneumonia.

Key words: HIV-infection, secondary diseases, opportunistic infections, tuberculosis, pneumocystic pneumonia, bacterial pneumonia, herpetic infections.

Почти тридцать лет остается актуальной проблема ВИЧ-инфекции. В России эпидемия этого заболевания началась позже, чем в других европейских странах, но темпы прироста количества инфицированных были очень высокими. К 31.10.2009 число официально зарегистрированных лиц, живущих с ВИЧ/СПИД (ЛЖВС) в нашей стране, составило 516 167 человек, 7638 из них больны СПИДом. Умерло с начала регистрации этой инфекции 6230 человек [7]. В последние годы достигнуты большие успехи в терапии ВИЧ-инфекции, однако проблемы с диагностикой и лечением вторичных заболеваний (оппортунистических инфекций) сохраняются.

Известно, что чем тяжелее иммунодефицит, тем больше вероятность присоединения той или иной инфекции, некоторые из которых встречаются только при снижении уровня CD4-клеток ниже определенного порога (табл. 1) [4].

Инфекции нижних отделов респираторного тракта — наиболее распространенные рецидивирующие инфекции у лиц, живущих с ВИЧ/СПИД, обычно угрожающие жизни пациента. Возбудителями могут быть бактерии, реже вирусы и грибы [5]. В Европейском регионе Всемирной организации здравоохранения, куда входит и Россия, самыми частыми вторич-

ными инфекциями, протекающими с поражением органов дыхания, являются: туберкулез (ТБ), бактериальные пневмонии, пневмоцистная пневмония (ПЦП), встречаются также герпетические инфекции (ГИ), а именно опоясывающий герпес, инфекции, вызванные вирусом простого герпеса 1, 2-го типов (ВПГ 1—2), цитомегаловирусом (ЦМВ), инфекция, вызванная атипичными микобактериями (*Mycobacterium avium-intracellulare*), некоторые другие [6].

Таблица 1

Основные пороговые величины для числа лимфоцитов CD4, выше которых развитие СПИД-ассоциированных заболеваний маловероятно*

Нет пороговой величины	Саркома Капоши, туберкулез легких, опоясывающий герпес, бактериальная пневмония, лимфома
< 200 мкл ¹	Пневмоцистная пневмония, кандидозный эзофагит, прогрессирующая мультифокальная энцефалопатия, герпес
< 100 мкл ¹	Церебральный токсоплазмоз, ВИЧ-энцефалопатия, криптоспоридиоз, милиарный туберкулез
< 50 мкл ¹	Цитомегаловирусный ретинит, криптоспоридиоз, инфекции, вызванные атипичными микобактериями

* Приведенные значения не являются абсолютными, возможны исключения.

Одним из наиболее серьезных заболеваний, поражающих легкие, является туберкулез. Как и у ВИЧ-негативных пациентов, туберкулез легких у ВИЧ-позитивных с числом лимфоцитов CD4 более 200 мкл¹ обычно проявляется инфильтратами в верхних долях легких с кавернами или без них. При прогрессировании иммунодефицита чаще встречаются некавернозные атипичные проявления и туберкулезный плеврит. На поздней стадии ВИЧ-инфекции такие бронхолегочные симптомы, как кашель и кровохарканье нередко отсутствуют. Чаще встречается гематогенное и лимфогенное распространение микобактерий с развитием милиарного или очагового внелегочного туберкулеза. При гистологическом исследовании тканей у больных с иммунодефицитом гранулемы, как правило, не обнаруживаются, так как для их формирования необходимы Т-лимфоциты. Диагностическая тактика при подозрении на туберкулез у ВИЧ-инфицированных такая же, как у лиц с нормальным иммунитетом. Диагноз ставится на основании клинических, микробиологических и рентгенологических данных. Очень полезна для дифференциальной диагностики у ВИЧ-инфицированных бронхоскопия, поскольку у данной категории пациентов нередко бывает сразу несколько заболеваний легких.

Для лечения у ВИЧ-инфицированных неосложненного туберкулеза используются стандартные схемы терапии, они столь же эффективны, как у ВИЧ-негативных пациентов. К препаратам первого ряда относятся рифампицин, изониазид, этамбутол, пиразинамид и стрептомицин. Большие трудности вызывает лечение туберкулеза легких у больных, нуждающихся в высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ). У лиц, получающих ВААРТ, с началом противотуберкулезной терапии парадоксальные реакции (увеличение лимфоузлов, лихорадка, нарастание легочных инфильтратов) развиваются в пять раз чаще, чем без нее. Процесс лечения осложняется также необходимостью принимать большое число таблеток и лекарственными взаимодействиями. Перед назначением противотуберкулезной терапии необходимо выяснить, какие именно антиретровирусные препараты получает больной. И рифампицин и ингибиторы протеазы, используемые в лечении ВИЧ-инфекции, метаболизируются с участием цитохрома P450, поэтому сочетать их не рекомендуется. При лечении туберкулеза рифампицином можно использовать комбинацию 2 нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ), например, зидовудина, ламивудина и ненуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы (ННИОТ) эфавиренца или комбинацию из 3 НИОТ, например, зидовудина, ламивудина и абакавира (менее эффективная схема). Вместо рифампицина можно использовать рифабутин, однако при этом требуется коррекция доз. Выбор терапевтической тактики зависит от глубины поражения иммунной системы. При количестве CD4-клеток ме-

нее 200 мкл¹ начинают с лечения туберкулеза, но ВААРТ подключают как можно быстрее, после того как переносимость противотуберкулезной терапии станет удовлетворительной (примерно через 2 недели). При количестве CD4-клеток 200—350 мкл¹ начинают с лечения туберкулеза, а ВААРТ подключают через 2 месяца. Если CD4-клеток более 350 мкл¹, проводят лечение туберкулеза и мониторинг CD4-клеток. ВААРТ начинают на общих основаниях. Даже при правильном лечении частота осложнений и смертности от туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции выше [1—6].

Другим частым заболеванием легких являются бактериальные внебольничные пневмонии, широко распространенные в общей популяции, но у ВИЧ-инфицированных пациентов с иммунодефицитом встречающиеся чаще и протекающие тяжелее. Они могут диагностироваться уже на ранней стадии ВИЧ-инфекции. Самые распространенные возбудители — *Streptococcus pneumoniae* и *Hemophilus influenzae*. Клиническая картина бактериальной пневмонии у ВИЧ-позитивных пациентов не отличается от симптоматики у ВИЧ-негативных: характерно острое начало с высокой лихорадки и кашля с мокротой, при сопутствующем плеврите возможна боль при дыхании, одышка бывает редко. Диагноз ставится на основании клинической картины и данных рентгенологического исследования, которое позволяет выявить типичные признаки долевой пневмонии или бронхопневмонии (долевые или очаговые участки затемнения, диффузную инфильтрацию), иногда атипичные инфильтративные изменения, включая каверны, в отдельных случаях изменения не обнаруживаются. Посев мокроты — простой способ уточнения этиологии пневмонии, информативный почти в половине случаев. «Золотой стандарт диагностики» — бронхоальвеолярный лаваж с выделением возбудителя до начала антибактериальной терапии.

В целом, бактериальные пневмонии у ВИЧ-инфицированных хорошо поддаются лечению антибиотиками. Используются те же препараты, что и у людей без ВИЧ, но могут возникнуть проблемы в виде аллергических реакций, которые на фоне ВИЧ-инфекции развиваются чаще. Всегда начинают с эмпирической терапии, не дожидаясь результатов посева мокроты. Если в течение 72 часов лечения препаратами первого ряда состояние пациента не улучшается (сохраняется лихорадка, лейкоцитоз, повышенный уровень С-реактивного белка), рекомендуется переход на антибиотики второго ряда. При неэффективности стандартной терапии необходимо исключить ТБ, пневмонии, вызванные вирусами и грибами, в первую очередь пневмоцистную пневмонию [2—6].

Пневмоцистная пневмония — угрожающее жизни заболевание, возбудитель — *Pneumocystis jirovecii*. Каждый врач должен знать классическую триаду симптомов пневмонии этой этиологии: сухой

кашель, субфебрильная температура, постепенно нарастающая одышка при физической нагрузке. За несколько недель до болезни многие больные начинают терять вес. Эти симптомы почти исключают бактериальную пневмонию. При аускультации легких патологические изменения обычно не обнаруживаются. Нередко несколько недель и даже месяцев заболевание остается нераспознанным. Декомпенсация, как и при остальных интерстициальных пневмониях, зачастую развивается неожиданно быстро. При подозрении на это заболевание следует немедленно провести рентгенографию грудной клетки и, по возможности, КТ с высоким разрешением. Характерными рентгенологическими признаками являются интерстициальные инфильтраты в виде бабочки (околокорневые), гомогенные затемнения (по типу матового стекла), «облаковидное» снижение прозрачности или двухсторонние очаговые тени в нижних отделах обоих легких. У значительной части пациентов рентгенологические признаки поражения легких отсутствуют. Из неспецифических лабораторных исследований рекомендуется определение газового состава крови, поскольку при ПЦП почти всегда есть некоторая легочная недостаточность. Специфическим методом диагностики является микроскопия мокроты, однако обычно исследование «спонтанной» мокроты неинформативно, поэтому используется обнаружение возбудителя в мокроте, выделенной при усиленном (индуцированном) кашле. «Золотой стандарт диагностики» — бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) и обнаружение цист при микроскопии полученного аспирата (но следует помнить, что БАЛ может усилить дыхательную недостаточность). Если бронхоскопия недоступна, диагноз подтверждается ухудшением показателей функции внешнего дыхания и газов артериальной крови.

Лечение следует начинать немедленно после постановки диагноза. Препарат выбора — ко-тримоксазол [триметоприм/сульфаметоксазол (ТМП/СМК), бисептол]. В тяжелых случаях можно использовать комбинированную терапию (например, ко-тримоксазол и пентамидин). Длительность лечения — 21 сутки (табл. 2). Возможны побочные эффекты: нарушение со стороны почек, поджелудочной железы, костного мозга. На первой неделе лечения может быть ухудшение состояния, поэтому оценка эффекта терапии — не ранее чем через неделю.

При тяжелой пневмонии и развитии выраженной дыхательной недостаточности ($pO_2 < 70$ мм рт. ст.) показаны кортикостероиды. Назначают преднизолон 80 мг в день (по 40 мг 2 раза) внутрь или в/в в течение 5 дней, затем по 40 мг 1 раз в день в течение 5 дней, а потом по 20 мг в день до конца курса. Может потребоваться ингаляция кислородом или искусственная вентиляция легких. ВААПТ либо откладывают до излечения пневмоцистной пневмонии, либо (чаще) начинают одновременно. После купирования

острых проявлений необходимо продолжить вторичную профилактику ПЦП с использованием ТМП/СМК по 160/800 мг 1 раз в сутки до тех пор, когда уровень CD4-клеток превысит 200 мкл¹ и будет оставаться стабильным не менее 3 месяцев [3, 4, 6].

Таблица 2

Препараты для лечения пневмоцистной пневмонии

Препараты первого ряда для лечения ПЦП				
Антимикробный препарат	Доза, мг	Частота приема, раз/сут.	Способ применения	Продолжительность лечения, дней
Ко-тримоксазол	240/1200 (при массе тела ≤ 60) и 320/1600 (при массе тела > 60)	4	Внутрь, в/в	21
Препараты второго ряда для лечения ПЦП				
Клиндамицин + примахин	600	4	Внутрь, в/в	21
	15	2		
Пентамидин	4 мг/кг в/в 1 раз в сутки; через 5 дней лечения дозу уменьшают до 2 мг/кг	1	В/в	21

Как уже говорилось ранее, причинами пневмоний у ВИЧ-инфицированных могут являться герпес-вирусы (вирус простого герпеса, опоясывающего, цитомегаловирус). Клиническая картина неспецифична. Диагноз в данном случае поставить трудно, требуются специальные методы: выделение вируса в культуре клеток, метод прямой иммунофлюоресценции с моноклональными антителами, ПЦР мокроты, крови. Лечение включает противовирусные средства (см. табл. 3—5) [4, 6].

Таблица 3

Лечение инфекций, вызванных ВПГ 1—2

Препараты первого ряда для лечения ВПГ с поражением внутренних органов				
Антивирусный препарат	Доза, мг	Частота приема, раз/сут.	Способ применения	Продолжительность лечения, дней
Ацикловир	10	3	в/в	14—21
Препараты второго ряда для лечения ВПГ с поражением внутренних органов				
Фоскарнет (при подозрении на устойчивость к ацикловиру)	40—60	3	в/в	14

Рассмотренные заболевания, как уже говорилось, возникают при прогрессировании ВИЧ-инфекции, на фоне низкого иммунного статуса, но в отдельных случаях они, напротив, возникают при резком значительном улучшении иммунологических показателей в начале антиретровирусной терапии. Такое состояние названо «воспалительный синдром восстановления иммунитета». Оно встречается в первые 3—4 недели после начала ВААПТ у 5—10 % пациентов с низким исходным уровнем CD4-клеток (ниже 200 мкл¹) и высоким уровне вирусной нагрузки. В таких случаях не-

редко имеются латентные инфекции, которые могут быстро проявиться по мере восстановления иммунитета. При этом могут быть атипичные проявления заболеваний, локализация и течение. Прогноз обычно благоприятный. Воспалительный синдром восстановления иммунитета не является критерием неэффективности ВААРТ, поэтому ни менять, ни тем более отменять ее не следует, она продолжается по прежней схеме в прежних дозировках, параллельно назначается лечение возникших состояний [4].

Таблица 4

Лечение диссеминированного опоясывающего герпеса (варицелла-зостер) с поражением внутренних органов

Препараты первого ряда для лечения опоясывающего герпеса с поражением внутренних органов				
Антивирусный препарат	Доза, мг	Частота приема, раз/сут.	Способ применения	Продолжительность лечения, дней
Ацикловир	10	3	в/в	7–10
Фамцикловир	500	3	внутри	7–10
Препараты второго ряда для лечения опоясывающего герпеса с поражением внутренних органов				
Фоскарнет	60	2	в/в	7–10
	40	3		

Таблица 5

Лечение цитомегаловирусной инфекции с поражением внутренних органов

Препараты первого ряда для лечения цитомегаловирусной инфекции с поражением внутренних органов				
Антивирусный препарат	Доза, мг	Частота приема, раз/сут.	Способ применения	Продолжительность лечения, недели
Ганцикловир	5	2	В/в	2–3
Препараты второго ряда для лечения опоясывающего герпеса с поражением внутренних органов				
Фоскарнет	90	2	В/в	3

Своевременное выявление и адекватное лечение описанных заболеваний позволит значительно

снизить смертность ВИЧ-инфицированных пациентов от вторичных инфекций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бартлетт Д., Галлант Д. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции, 2005—2006. — Издательская бизнес группа Дж. Хопкинса. Балтимор. Мэриленд. США, 2006. — 455 с.
2. Инфекционные болезни: национальное руководство / Н. А. Малышев [и др.]; под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 752 с.
3. Клинические рекомендации. ВИЧ-инфекция и СПИД / Под ред. В. В. Покровского. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 128 с.
4. Лечение ВИЧ-инфекции. Под ред. К. Хоффмана, Ю. К. Рокстро, Б. С. Кампса. /www.HIVMedicine.com/, 2005. — 565 с.
5. Рахманова А. Г., Виноградова Е. Н., Воронин Е. Е., Яковлев А. А. ВИЧ-инфекция. Клиника и лечение. Приверженность к лечению. Химиопрофилактика передачи ВИЧ от матери к ребенку. Диагностика и лечение ВИЧ-инфекции у детей. Медицинское, социальное и психологическое консультирование / Руководство для медицинской и социально-психологической служб. — Изд-е 2-е, пер., доп. — СПб.: Изд-во «ВВМ», 2006. — 158 с.
6. Тактика ведения пациентов с оппортунистическими инфекциями и общими симптомами ВИЧ/СПИДа / Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ. — Всемирная организация здравоохранения, 2006. — 38 с.
7. <http://hivrussia.ru/stat/2009/10.shtml>

Контактная информация:

Чернявская Ольга Александровна — к. м. н., доцент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией и тропической медициной, e-mail: chernyavolga@yandex.ru