

Пневмоцистная и цитомегаловирусная пневмония как проявление синдрома восстановления иммунной системы

С.Ю.Дегтярева¹, В.Н.Зими́на¹,
Е.Н.Белобородова¹, К.В.Рождественская¹,
А.Б.Пере́гудова², Г.Д.Каминский²
¹РУДН, Москва
²Национальный медицинский
исследовательский центр
фтизиопульмонологии и инфекционных
заболеваний, Москва

Представлен пример клинического наблюдения пациента с ВИЧ-инфекцией с выраженным иммунодефицитом, у которого развилась пневмоцистная пневмония (ПЦП) и манифестная цитомегаловирусная инфекция (ЦМВи) с поражением легких как проявление синдрома восстановления иммунной системы (СВИС) на фоне начала эффективной антиретровирусной терапии. На фоне проводимой этиотропной терапии трудности дифференциальной диагностики состояли в ухудшении состояния, которое было связано как с манифестацией СВИС, так и с неадекватной дозировкой препаратов, из-за выраженных побочных эффектов терапии; а также в относительно редком проявлении СВИС в виде полиинфекционного поражения – ПЦП и манифестной ЦМВи. Однако своевременно проведенное обследование позволило установить этиологическую причину СВИС и назначить адекватную терапию. На фоне лечения у пациента возникали нежелательные явления 3–4 степени тяжести, однако при пристальном врачебном контроле оказалась возможной коррекция этих нежелательных явлений без отмены препаратов, что позволило в конечном счете добиться излечения пациента.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, иммунодефицит, пневмоцистная пневмония, цитомегаловирусная инфекция, синдром восстановления иммунной системы (СВИС), клинический случай.

Pneumocystis Pneumonia and Cytomegalovirus Infection as a Manifestation of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome

S.Yu.Degtyareva¹, V.N.Zimina¹,
E.N.Beloborodova¹, K.V.Rozhdestvenskaya¹,
A.V.Peregudova², G.D.Kaminsky²

¹RUDN University, Moscow
²National Medical Research Center
of Phthiopulmonology and Infectious
Diseases, Moscow

The article presents an example of clinical observation of an HIV-positive patient. The authors observed the involvement of immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) in this patient, manifested with pneumocystis pneumonia (PCP) and cytomegalovirus (CMV) infection. The patient had an advanced level of immunodeficiency and was prescribed an effective antiretroviral treatment. Difficulties of differential diagnosis included the worsening of the state during etiological treatment, caused by IRIS manifestation and inadequate dosage of prescribed medications causing severe adverse effects; as well as the relatively rare manifestation of SVIS in the form of a multi-infection lesion: PCP and CMVi. However, a timely examination made it possible to establish the etiological cause of IRIS and prescribe adequate etiotropic therapy. During treatment the patient had adverse events of grade 3-4, however, with close medical supervision, it was possible to correct these adverse events without drug withdrawal, which ultimately made it possible to achieve patient's recovery.

Keywords: HIV, immunodeficiency, pneumocystis pneumonia, cytomegalovirus infection, immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS), clinical case.

Введение

Пневмоцистная пневмония (ПЦП) – жизнеугрожающее заболевание, развивающееся у пациентов с выраженной иммуносупрессией. Для него характерно подострое развитие с нарастающей одышкой, интоксикацией и сухим кашлем. Нередко ПЦП сочетается с манифестной цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВи), поражающей легкие. Клиническая картина и рентгенологические проявления обоих заболеваний схожи.

На фоне широкого внедрения антиретровирусной терапии частота ПЦП и ЦМВи снижаются [1]. Однако при позднем выявлении ВИЧ-инфекции и позднем начале антиретровирусной терапии (АРТ) они сохраняют свою актуальность. Так, по данным Федерального научно-методического центра по борьбе со СПИД, доля ПЦП в структуре всех СПИД-индикаторных заболеваний в Российской Федерации составляет 7,8%, а манифестной ЦМВи – 1,9% [2]. В то же время эти цифры существенно ниже, чем частота развития туберкулеза как оппортунистической инфекции (63,7% всех СПИД-индикаторных заболеваний). У пациентов с выраженным снижением CD4-клеток нередко приходится проводить дифференциальную диагностику между пневмоцистной, ЦМВ-пневмонией и туберкулезом, т.к. клинические проявления этих заболеваний неспецифичны и на начальном этапе схожи (типичная выраженная дыхательная недостаточность и снижение сатурации при пневмоцистной пневмонии развиваются уже на поздних сроках заболевания). Все эти заболевания рентгенологически могут проявляться синдромом легочной диссеминации. По результатам компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК), для ПЦП и ЦМВи более характерна интерстициальная диссеминация с типичной картиной «матового стекла», а для туберкулеза – очаговая диссеминация.

ПЦП, ЦМВи и туберкулез могут быть проявлением синдрома восстановления иммунной системы (СВИС). Синдром развивается у пациентов с ВИЧ-

Рис. 1. Срезы КТ ОГК от 16.10.18.



Объективный статус. Состояние средней степени тяжести, обусловленное астеническим и интоксикационным синдромами, питание резко снижено. Рост 154 см, масса тела 40 кг (ИМТ=16,9 кг/м²). Мышцы левой руки атрофированы, пальцев на левой кисти нет (последствия детской травмы). Кожные покровы бледные, нормальной влажности. Периферические лимфатические узлы не увеличены, периферических оттоков нет. Видимые слизистые – бледно-розовые. Грудная клетка правильной формы, обе половины симметрично участвуют в акте дыхания; при пальпации безболезненная. Перкуторно обнаруживается легочный звук, аускультативно выслушивается жесткое дыхание, хрипов нет. Частота дыхательных движений 16 в минуту. Область сердца визуальна не изменена. Тоны сердца приглушены. Ритм синусовый, частота сердечных сокращений – 90 в минуту. Артериальное давление – 100/70 мм рт. ст. Язык бледно розовый, влажный и чистый. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Перитонеальных знаков нет. Край печени на уровне реберной дуги, при пальпации эластичный, безболезненный, гладкий. Селезенка не пальпируется. Область почек при пальпации безболезненная, симптом поколачивания отрицательный. Физиологические отправления в норме. Неврологический статус без отклонений. Менингеальные симптомы отсутствуют. Пространственно-временная ориентация сохранена. Сознание ясное.

Инструментальное обследование:

КТ ОГК (16.10.18 г.): диффузные ограниченные участки инфильтрации паренхимы по типу матового стекла, количественное увеличение ВГЛУ, в S6 справа визуализируется небольшой участок локального сетчатого фиброза (рис. 1).

УЗИ почек и органов брюшной полости (17.10.18 г.): диффузные изменения паренхимы печени и поджелудочной железы и двустороннее уменьшение коркового слоя почек.

Лабораторное обследование:

Общий анализ крови (17.10.18 г.): гемоглобин – 112 г/л, эритроциты – $3,85 \times 10^{12}/л$, лейкоциты – $3,9 \times 10^9/л$, СОЭ – 47 мм/ч; биохимический анализ крови (17.10.18 г.): общий белок – 74 г/л, альбумин – 27 г/л, глюкоза – 4,9 ммоль/л, креатинин – 123 ммоль/л, амилаза – 124 Ед/л. ПЦР крови на ЦМВ – 73 копии/мл (расценено как диагностически незначимое количество).

инфекцией, которые начинают принимать АРТ на изначально очень низком уровне CD4-лимфоцитов. Эффект от терапии возникает довольно быстро и влечет за собой не только увеличение количества CD4-лимфоцитов и снижение РНК ВИЧ в плазме крови, но и масштабную нестандартную воспалительную реакцию на уже имеющиеся оппортунистические заболевания или же просто манифестацию субклинически протекавшей инфекции [3, 4]. Выделяют две разновидности СВИС – парадоксальный и демаскирующий тип. Для первого типа характерно ухудшение течения уже диагностированного заболевания при наличии адекватной этиотропной терапии. Во втором случае – клиническая манифестация оппортунистической инфекции происходит после начала АРТ.

Данный клинический случай демонстрирует развитие пневмоцистной пневмонии как проявление демаскирующего синдрома восстановления иммунной системы и ЦМВ-пневмонии как парадоксального, а также трудности дифференциальной диагностики с эпидемиологически значимым туберкулезом и сложности терапии.

Клинический случай. Больной Л., 51 год, поступил в инфекционное отделение Национального медицинского исследовательского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний (НМИЦ ФПИ) 15.10.18 г. с жалобами на лихорадку до 39°C в течение трех недель, общую слабость, одышку, кашель со слизистой мокротой, снижение аппетита и прогрессирующее снижение массы тела (более чем на 10 кг за 2 мес.).

Anamnesis morbi. Из анамнеза заболевания известно, что ВИЧ-инфекция диагностирована у пациента в 2016 г., однако пациент длительное время не обследовался и не лечился, хотя и встал на учет в территориальный Центр по профилактике и борьбе со СПИДом.

В июне 2018 г. он перенес пневмонию, лечение которой проводилось амбулаторно. Тогда же и был направлен на консультацию к инфекционисту, но старт антиретровирусной терапии (АРТ) отложил, уехал отдыхать. Ухудшение самочувствия отмечает в течение последних двух месяцев в виде слабости, снижении массы тела; значительное ухудшение – с 22.09.18 г. после возвращения с отдыха (г. Адлер) в виде появления лихорадки до фебрильных цифр, появления одышки при физической нагрузке.

При обследовании в центре СПИД было выявлено значительное снижение количества CD4-лимфоцитов до 37 кл/мкл (6%), уровень вирусной нагрузки – 350 000 копий/мл. С 12.10.18 г. пациенту была назначена АРТ по схеме тенофовир, ламивудин, лопинавир/ритонавир.

По причине нарастания интоксикационного синдрома и усиления одышки 15.10.2019 г. пациент был госпитализирован в НМИЦ ФПИ.

Anamnesis vitae. Род и развивался соответственно возрасту. Инвалид детства (посттравматическая левосторонняя брахиоплексопатия, травматическая ампутация пальцев левой кисти). Женат, есть совершеннолетний сын. Вредные привычки: курит (индекс курения 30), алкоголь употребляет редко. Употребление психоактивных веществ отрицает. Контакты с больными туберкулезом не отмечает.

Из перенесенных заболеваний: плеврит (1980 г.), аппендэктомия (1981 г.), хронический остеомиелит и гангрена левого бедра и левой в/конечности (1985 г., последствия аварии), гепатит С.

Гемотрансфузии – 1985 г., без осложнений.

Половые контакты защищенные, супруга ВИЧ-отрицательная.

Рис. 2. Срезы КТ ОГК в динамике, слева – от 16.10.18 г., справа – от 26.10.18 г.

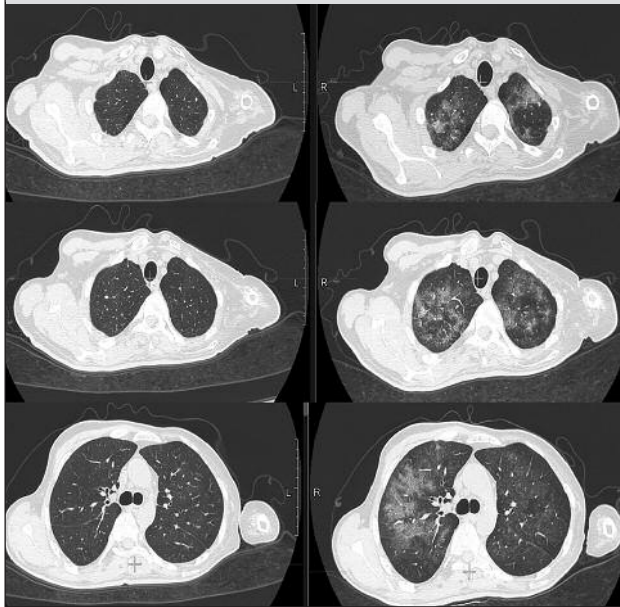
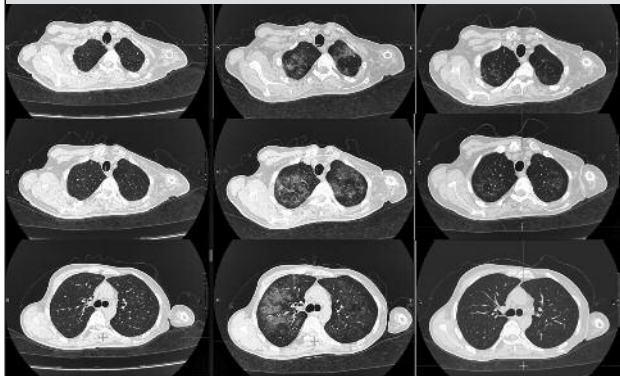


Рис. 3. Срезы КТ ОГК в динамике (слева направо – от 16.10.18 г., 26.10.18 г., 20.11.18 г.).



На основании клинических проявлений (постепенное начало с лихорадки, присоединение кашля, одышки при физической нагрузке) и данных КТ ОГК была заподозрена пневмоцистная пневмония (начальные проявления).

Назначено лечение ко-тримоксазолом 1440 мг внутривенно капельно 3 раза в сутки (из расчета 20 мг/кг по триметоприму). Продолжена АРТ по прежней схеме: тенофовир, ламивудин и лопинавир/ритонавир.

Пациент переносил терапию крайне неудовлетворительно – после инфузий ко-тримоксазола возникали тошнота, рвота, отвращение к пище. К терапии добавлен метоклопрамид по 2 мл внутримышечно, 2 раза в сутки. Тем не менее, 19.10.18 г. инфузии ко-тримоксазола были временно отменены.

22.10.18 г. самочувствие пациента значительно улучшилось, появился аппетит, но температура стала повышаться к вечеру до субфебрильных цифр. 23.10.18 г. возобновлены инфузии ко-тримоксазола (вновь появилась тошнота). 25.10.18 г. (12-й день АРТ) состояние ухудшилось, температура ночью повышалась до 40°C, усилился малопродуктивный кашель, одышка (частота дыхательных движений до 20 в минуту в покое, сатурация O₂ – 88%).

Учитывая связь ухудшения состояния больного с началом АРТ клиническая ситуация была расценена как проявление СВИС (12-й день АРТ; исходный уровень CD4-клеток 37 в мкл). Необходимо было выяснить этиологическую причину заболевания, про-

являвшего этим синдромом. В план дифференциальной диагностики был внесен туберкулез, манифестная ЦМВИ и прогрессирование пневмоцистной пневмонии. Пациенту выполнен анализ крови на ДНК ЦМВ методом ПЦР, проведена фибробронхоскопия (ФБС) и компьютерная томография МСКТ ОГК в динамике.

По данным ФБС патологии трахеобронхиального дерева не выявлено. Выполнен бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) с исследованием на микобактерии туберкулеза (МБТ), нетуберкулезные микобактерии (НТМБ), неспецифическую микрофлору, грибы.

По данным КТ ОГК – на снимках выраженная отрицательная динамика в виде появления в легких «свежих» участков инфильтрации по типу «матового стекла» диффузного характера практически по всем легочным полям, ВГЛУ по количеству, плотности и размерам в прежнем состоянии (рис. 2).

КТ-картина расценена в пользу прогрессирования интерстициальной пневмонии (ЦМВ или пневмоцистной, или сочетанной инфекции), туберкулез по лучевому синдрому представлялся маловероятным.

Результаты анализов от 26.10.18 г.: гемоглобин – 82 г/л, лейкоциты – 4,2×10⁹/л, СОЭ – 50 мм/час. Кровь на ДНК ЦМВ – 2900 копий/мл. В лаважной жидкости выявлена ДНК ЦМВ – 300 копий/мл. В мокроте кислотоустойчивые микобактерии, ДНК МБТ, НТМБ не обнаружены. Материал направлен на исследование на МБТ, НТМБ методом посева. Посев мокроты и БАЛ на неспецифическую микрофлору – отрицательный.

Учитывая клинику, рентгенологическую картину интерстициальной пневмонии и анализы на ЦМВ (наличие в крови и выявление в БАЛ), с 27.10.18 г. к терапии добавлен ганцикловир – по 250 мг, 2 раза в сутки. Терапия ко-тримоксазолом и АРТ продолжены, под контролем общего анализа крови (ОАК) и с одновременным назначением ондансетрона в качестве антиэметика, преднизолона в дозах, рекомендованных для лечения СВИС.

Данные за наличие туберкулезного процесса в легких отсутствовали – рентгенологическая картина нетипична (поражена только интерстициальная ткань, ВГЛУ не увеличены), возбудитель и его ДНК в мокроте и БАЛ не обнаружены, поэтому противотуберкулезная терапия не назначалась.

На фоне развернутой терапии с 03.11.18 г. – прекращение лихорадки, появился аппетит, сохранялись общая слабость, упорная тошнота.

При мониторинге ОАК от 09.11.18 г. отмечена выраженная миелосупрессия (снижение лейкоцитов до 0,6×10⁹/л, тромбоцитов – до 44×10⁹/л, гемоглобина – до 76 г/л). Состояние расценено как побочная реакция на комбинированную поликомпонентную лекарственную терапию 4-й степени токсичности. Однако отказаться от продолжения терапии не представлялось возможным по жизненным показаниям. Было принято решение скорректировать терапию: снизить дозу ганцикловира и ко-тримоксазола (до 400 мг и 3360 мг/сут, соответственно), назначить стимуляторы гемопоэза (филграстим).

12.11.18 г. пациент отметил улучшение общего самочувствия. Уровень лейкоцитов вырос до 1,8×10⁹/л, тромбоцитов – до 277×10⁹/л гемоглобина – до 80 г/л, лихорадка и одышка стойко купированы, сатурация O₂ в норме.

При выполнении контрольной КТ ОГК от 20.11.2018 г. выявлена выраженная положительная динамика – практически полное рассасывание интерстициальных изменений в легких (рис. 3). Показатели крови улучшились – гемоглобин – 86 г/л, лей-

коциты – $2,2 \times 10^9$ /л. ДНК ЦМВ в крови не обнаружена.

Уровень CD4-лейкоцитов от 21.11.18 г., спустя месяц после начала АРТ вырос с 37 до 83 клеток/мкл.

Пациенту был выставлен окончательный диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия 4В (СПИД), фаза прогрессирования на фоне начала АРТ: пневмоцистная пневмония, манифестная ЦМВ-инфекция с поражением легких, дефицит массы тела более 10%. Осложнения: Лекарственная панцитопения.

Проведен полный курс (21 день) терапии по поводу пневмоцистной пневмонии и ЦМВи. 22.11.18 г. пациент выписан с рекомендациями продолжить АРТ, наблюдение у инфекциониста в региональном центре СПИД, а также принимать вторичную химиопрофилактику – валганцикловиром и ко-тримоксазолом. Так как туберкулез оставался в списке главных угроз здоровья пациента, согласно клиническим рекомендациям, назначена химиопрофилактика изониазидом.

Обсуждение

Данные о частоте тех или иных инфекций в рамках СВИС достаточно ограничены. Нам удалось обнаружить в литературе лишь два когортных исследования, посвященных этой проблеме [5, 6]. Одно было проведено в Эфиопии и включало в себя анализ историй болезни 1002 пациентов, из которых у 74 развился СВИС. Второе ограничилось анализом лишь случаев демаскирующего СВИС. Согласно этим исследованиям, наиболее часто СВИС проявляется такими оппортунистическими инфекциями, как туберкулез, криптококковый менингит и токсоплазмоз. Пневмоцистная пневмония относительно редко манифестирует в рамках СВИС и чаще протекает по типу парадоксальной реакции, а не демаскирующей. Согласно анализу, проведенному Н.Р.Мок и соавт., пневмоцистная пневмония как проявление СВИС чаще возникает в относительно ранние сроки после начала АРТ (медиана составила 15 дней), в то время как для туберкулеза этот период составляет 4 нед., для криптококковой инфекции – 9 нед. [7]. В описанном клиническом случае микст-инфекция (пневмоцистная и ЦМВ-пневмония) начали развиваться уже на 1-й неделе после начала АРТ, а наиболее яркая манифестация произошла спустя 2 нед. от начала терапии.

Стоит отметить, что при развитии СВИС ни в коем случае не рекомендуется отмена ни этиотропной терапии оппортунистической инфекции, ни АРТ. Общие рекомендации по тактике ведения подобных пациентов следующие: пациентам с проявлениями СВИС от средней до тяжелой степени необходимо назначить дополнительную терапию нестероидными

противовоспалительными препаратами. Если состояние на этом фоне не улучшается, то показана системная терапия кортикостероидами в течение 4–8 нед. в дозах, эквивалентных 20–40 мг преднизолона перорально. В то же время пневмоцистная пневмония, как проявление СВИС, явление настолько нечастое, что мировые клинические рекомендации не регламентируют терапию в данной клинической ситуации [8].

В описанном клиническом случае, помимо трудностей дифференциальной диагностики (возникших как результат относительно редкого проявления СВИС и быстро разрешенных при помощи лабораторных и инструментальных методов обследования), возникли еще и трудности в процессе проведения терапии заболеваний. Но, несмотря на возникшие на фоне терапии нежелательные явления 3–4-й степени тяжести, при пристальном врачебном контроле оказалась возможной коррекция этих нежелательных явлений без отмены препаратов, что позволило в конечном счете добиться излечения пациента.

Литература

1. Pulvirenti J., Herrera P., Venkataraman P., Ahmed N. Pneumocystis carinii pneumonia in HIV-infected patients in the HAART era. *AIDS Patient Care STDS*. 2003 Jun; 17 (6): 261–5.
2. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. ФБУН ЦНИИ эпидемиологии. ФНМЦ ПБ СПИД. ВИЧ-инфекция, информационный бюллетень № 43. 2018 / Federalnaya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav porebiteley i blagopoluchiya cheloveka. FBUN CNII epidemiologii. FNMC PB SPID. VICH-infekciya, informacionny bulleten № 43. 2018. [in Russian]
3. Badri M., Wilson D., Wood R. Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa: a cohort study. *Lancet*. 2002; 359: 2059–64.
4. Imami N., Hardy G., Pires A., et al. Immune reconstitution in HIV-1-infected patients. *Curr Opin Investig Drugs*. 2002; 3: 1138–45.
5. Klotz S.A., Aziz Mohammed A., Girmai Woldemichael M., Worku Mitku M., Handrich M. Immune reconstitution inflammatory syndrome in a resource-poor setting. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)*. 2009 Mar-Apr; 8 (2): 122–7. doi: 10.1177/154510970932469. Epub 2009 Mar 3.
6. Novak R.M., Richardson J.T., Buchacz K. HIV Outpatient Study (HOPS) Investigators. Immune reconstitution inflammatory syndrome: incidence and implications for mortality. *AIDS*. 2012; 26 (6): 721–730.
7. Mok H.P., Hart E., Venkatesan P. Early development of immune reconstitution inflammatory syndrome related to Pneumocystis pneumonia after antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS*. 2014 Apr; 25 (5): 373–7. doi: 10.1177/0956462413506888. Epub 2013 Oct 11.
8. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Downloaded from <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines> on 7/8/2019

Сведения об авторах:

Дегтярева Светлана Юрьевна – ассистент кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии Медицинского института ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», Москва

Зимина Вера Николаевна – д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии Медицинского института ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», Москва

Белобородова Елена Николаевна – ассистент кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии Медицинского института ФГБОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

Рождественская Ксения Владимировна – студентка Медицинского института ФГБОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

Перегудова Алла Борисовна – к.м.н., заведующая инфекционным отделением ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, Москва

Каминский Григорий Дмитриевич – д.м.н., заведующий научным инфекционным отделом ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, Москва