

**Н.Д. Чухрієнко,  
О.Є. Козлова,  
П.Ю. Каплан,  
Т.П. Ніколаєнко,  
І.В. Сидоренко,  
Н.С. Паша**

## **ЩОДО ПРОБЛЕМИ ВПРОВАДЖЕННЯ ДІАГНОСТИКИ ПНЕВМОЦИСТОЗУ: ВЕРИФІКАЦІЯ ПНЕВМОЦИСТНОЇ ПНЕВМОНІЇ У ХВОРОГО З ОНКОГЕМАТОЛОГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ**

*Дніпропетровська державна медична академія  
кафедра сімейної медицини  
(зав. -д. мед. н., проф. Н.Д. Чухрієнко)  
4 міська багатопрофільна клінічна лікарня  
(гол. лікар-к.мед.н. К.О. Чебанов )  
м. Дніпропетровськ*

**Ключові слова:** пневмоцистна пневмонія, синдром набутого імунodefіциту, поліхіміотерапія, профілактика опортуністичних інфекцій

**Key words:** *pneumocystic pneumonia, AIDS-acquired immunodeficiency syndrome, polychemotherapy, prophylaxis of opportunistic infections*

**Резюме.** *Верифікація возбудителів і проведення етіопатогенетическої терапії пневмоній на фоні імунodefіциту остається плохо решуваною проблемою. Данні дослідження остаються труднодоступними из-за складності і дороговизни. Практическіе лікарі по-прежньому плохо осведомлені о данній проблемі. С другої сторони, распространение среди населения области ВІС-інфекції має негативні тенденції. Возрастає частота імунodefіцитних состояній другої походження. Это обусловлює рост опортуністических інфекцій. Известно, что пневмоцистна пневмонія являється однією из основних причин летальних исходов у больных со СПІДом. Принимая во внимание активное внедрение антиретровірусної терапії, приговор СПІДа може стать уже не таким фатальним. Поэтому все большее значение будет приобретать своевременная диагностика и эффективное лечение таких достаточно “экзотических” на сегодняшний день опортуністических інфекцій, как пневмоцистоз, токсоплазмоз, аспергиллез и др. В меньшей мере – более известных: цитомегаловірусної, герпетическої, кандидозної інфекцій. Описан первый верифіцированный клинический случай пневмоцистної пневмонії у больного с генерализованной лимфо-бластной лимфомой, развившейся на фоне поліхіміотерапії.*

**Summary.** *Verification of infectious agents and etiopathogenetic therapy of pneumonias with attendant immune deficiency is still badly settled problem. Research data remain almost inaccessible because of their complexity and expensiveness . Physicians are still badly informed about this problem. From the other side, spreading of HIV- infection among population has negative tendencies. Frequency of the immunodeficient states of other origin increases. All this stipulates growth of opportunistic infections. It is known that pneumocystic pneumonia is one of the main causes of lethal outcome in AIDS patients. Considering active introduction of antiretroviral treatment, the verdict of AIDS may happen not so fatal. Therefore timely diagnostics and effective treatment of such “exotic” for today opportunistic infections: as pneumocystosis, toxoplasmosis, aspergillosis etc. will be more and more significant. In a less measure – more known: CMV, herpetic, candida infections. The first verified clinical case of pneumocystic pneumonia was described in a patient with a generalized lymphoblastic lymphadenoma which developed on the back ground of chemotherapy.*

При дослідженні патологоанатомічних особливостей пневмоній у ВІЛ-інфікованих, померлих у лікарнях міста за період 2004-2007 гг., нами виявлено збільшення летальності хворих від тяжкої пневмонії на тлі ВІЛ-інфікування та переважно двобічний характер ураження легень у хворих на СНІД [8]. Однією з причин дво-

бічного легеневого запального процесу у осіб з імунodefіцитом може бути недіагностована пневмоцистна пневмонія, яка є однією з головних причин смерті хворих на СНІД [1, 6, 9]. Актуальність проблеми діагностики та лікування пневмоній у хворих на імунodefіцит різного походження явилась стимулом для впровад-

ження в Дніпропетровській області на базі 4 міської багатопрофільної клінічної лікарні м. Дніпропетровська методів прижиттєвої та посмертної ідентифікації збудника пневмоцистної пневмонії *Pneumocystis jiroveci* (попередня назва *Pneumocystis carinii*).

Як відомо, опортуністичні інфекції розвиваються тільки на тлі скомпроментованого імунного статусу людини [5,7, 9]. До патологічних станів, що супроводжуються зниженням вмісту CD 4 <200/мкл та розвитком Т-клітинного імунodefіциту, відповідального за протипневмоцистну резистентність, крім СНІДу, відносять також лімфопроліферативні захворювання з порушенням Т-клітинного імунітету ( гострі лімфобластні лейкози, хронічні лімфолейкози, лімфогранулематоз, волосатоклітинний лейкоз, лімфосаркоми, множинні мієломи, рідше- гострі мієлобластні лейкози ), проведення курсів імуносупресивної та хіміотерапії (особливо при призначенні глюкокортикоїдів, флюдарабіну, епірубоміцину, хлорамбуцилу, метотрексату та ін.) [1, 2, 10]. Середня частота пневмоцистної пневмонії при ВІЛ-інфекції складає більш ніж 50%, а при інших імунодефіцитних станах не перевищує 1% [3]. Летальність від пневмоцистної пневмонії при ВІЛ-інфекції у хворих, які отримують лікування, сягає 10%, а при його відсутності коливається в межах від 25 до 80% [3].

Пневмоцисту, яку раніше вважали представником роду *Sporozoa*, за останніми даними відносять до групи дріжджеподібних грибів. Це зовнішньоклітинний паразит з переважним тропізмом до легеневої тканини, який ушкоджує пневмоцити 1 та 2 порядку.

За гістологічними ознаками перебіг пневмонії поділяють на 3 стадії [2].

Початкова (I) стадія характеризується наявністю цист та трофозоїтів, що прикріплюються до фібронектину альвеолярної стінки. Для цієї стадії характерним є відсутність запалення стінок альвеол та клітинної інфільтрації, а також будь-яких клінічних проявів.

У II стадії відзначається десквамація альвеолярного епітелія і підвищення кількості вмісту цист в альвеолярних макрофагах. На цій стадії можуть з'явитись перші клінічні симптоми захворювання.

III (фінальна) стадія відображає реактивний альвеоліт з інтенсивною десквамацією альвеолярного епітелія, вакуолізацією цитоплазми альвеолярних макрофагів, моно- або плазмодитарною інтерстиціальною інфільтрацією, великою кількістю пневмоцист як у макрофагах, так і в просвіті альвеол.

Особливостями клінічної картини пневмоцистної пневмонії є інкубаційний період до 1-2 тижнів та основні симптоми: в 1 стадії (7-10 днів)- ознаки інтоксикації, у 2 стадії (до 4 тижнів)- задишка, кашлюкоподібний малопродуктивний кашель, ынколи- пінисте харкотиння. Фебрильна або субфебрильна температура тіла має місце лише у 50 % хворих, інколи- біль у грудній клітці, ускладнення у вигляді пневмотораксу. До лабораторних змін відноситься анемія, лейкоцитопенія, тромбоцитопенія, підвищення швидкості зсідання еритроцитів (ШЗЕ)- до 40-60 мм/год. Отже, показанням для призначення обстеження на пневмоцисти є наявність у пацієнта з групи ризику, по-перше, вираженої респіраторної симптоматики, адже пневмоциста має тропність до сурфактанту альвеол, що лежить в основі розвитку альвеолярно-капілярного блоку та порушення легеневого газообміну, з розвитком задишки, ціанозу, зниженням парціального тиску кисню в крові та підвищенням рівня CO<sub>2</sub> [3]. Іншою важливою особливістю пневмоцистної пневмонії є неспецифічні, на перший погляд рентгенологічні зміни, при практично мінімальних аускультативних проявах. Рентгенкартина при пневмоцистній пневмонії може змінюватись від незначного "посилання легеневого малюнка" до симетричних, дрібновогнищевих тіней, що нагадують "крила метелика", розташованих поблизу легеневого корня, розвитку інтерстиціального фіброзу, формування невеликих порожнин, найчастіше у верхніх та середніх частках легенів, і навіть ускладнення у вигляді пневмотораксу. Іноді взагалі рентгенологічні зміни при наявності клінічних проявів відсутні.

З метою виявлення *Pneumocystis jiroveci* за допомогою забарвлення та мікроскопії може бути використаний різний клінічний матеріал: харкотиння (особливого значення при цьому набуває його правильний забір), рідина, отримана під час бронхо-альвеолярного лаважу, трахеальний аспірат, трансbronхіальний біоптат. При можливості доцільне проведення полімеразної ланцюгової реакції [4,6].

Метою даного дослідження було виявлення та аналіз особливостей розвитку, клінічного перебігу, діагностики та етіотропного лікування пневмоцистної пневмонії у хворого з генералізованою формою лімфобластної лімфопоми, яка розвинулась на тлі проведення курсу цитостатичної терапії та була верифікована за допомогою клінічних, рентгенологічних та лабораторних даних.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

З метою лабораторної верифікації збудника пневмоцистної пневмонії проведено подвійне забарвлення харкотиння за спеціальною методикою [4]. Проводилось також загальноклінічне, рентгенологічне, лабораторне дослідження, в тому числі імунологічне, бактеріологічне тощо.

Особливості даного клінічного випадку розвитку пневмоцистної пневмонії полягають у наступному:

Хворий К., 43 років, житель одного з сільських районів області, був направлений до обласної лікарні ім. І.І. Мечникова. При первинному обстеженні: в загальному аналізі крові гемоглобін -45 г/л, еритроцити  $1,5 \times 10^{12}$ , лейкоцити- $25,7 \times 10^9$ , лімфоцити 97%, ШЗЕ-72 мм/год. На рентгенограмі ОГК- двохсторонній гідро-

торакс. При ультразвуковому дослідженні органів черевної порожнини- ехо-ознаки гепатомегалії, дифузних змін у печінці, підшлунковій залозі, портальної гіпертензії, спленомегалії (розміри 208 x71 мм). У воротах печінки та селезінки візуалізувались збільшені лімфовузли. За даними мієлограми, мало місце повне заміщення елементів кісткового мозку лімфоїдними елементами, не виключався хронічний лімфолейкоз. 14.11.07 хворому проведена плевральна пункція (рентгенограма ОГК від 15.11.07 надана на рис. 1). Для подальшого обстеження та лікування 16.11.2007 р. хворого було госпіталізовано в обласний гематологічний центр, що знаходиться на базі 4 багатопрофільної міської клінічної лікарні м. Дніпропетровська.

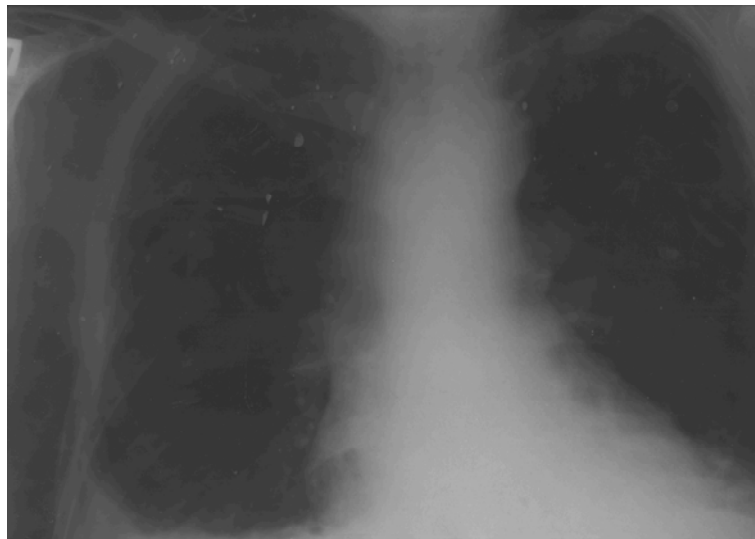


Рис. 1. Елемент рентгенограми органів грудної клітки хворого К. від 15.11.2007

При обстеженні: скарги на загальну слабкість, задишку при фізичному навантаженні, набряки нижніх кінцівок, важкість в епігастральній ділянці.

З анамнезу: вважає себе хворим із вересня 2007 року, коли з'явилась загальна слабкість, лікувався за місцем проживання- без ефекту. Направлений до ОКЛ ім. Мечникова, потім до гематологічного відділення 4 міської клінічної лікарні.

При об'єктивному дослідженні: загальний стан тяжкий, шкірні покриви бліді, температура тіла  $37,4^{\circ}$  С, визначались збільшені до 2x3 см пахвові та пахвинні лімфовузли. Над легеньми визначалось послаблене над нижніми відділами везикулярне дихання. Серцеві тони ослаблені, ритмічні, АТ 120/70 мм рт. ст., ЧСС 88/хв, ЧД 18/хв. Пальпація живота –безболісна, печінка

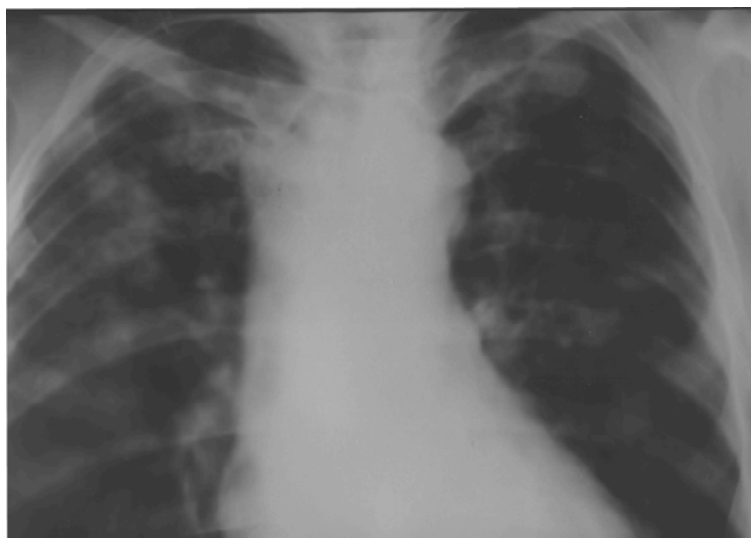
збільшена, край нижче рівня реберної дуги на 6 см, нижній край селезінки - на 2 см нижче пупка. Мали місце набряки нижніх кінцівок.

Динаміка загального аналізу крові хворого при госпіталізації та в процесі проведення поліхіміотерапії наведена в таблиці 1. На підставі загальноклінічного дослідження, картини загального аналізу крові, цитологічного дослідження пунктату лімфовузла встановлено діагноз лімфобластної генералізованої лімфоми з ураженням печінки, селезінки, кісткового мозку, лімфовузлів.

Хворому призначається поліхіміотерапія (ПХТ) згідно з сучасними протокольними схемами лікування (ідалік 30 мг, вінкрисдин 4 мг, преднізолон 1,5 г), та терапія супроводу (цебанекс, флуконазол, амоксиклав, карсил, ондасетрон 8 мг, осетрон 8 мг, гемотрансфузії)

З 10.12.2007 р. на фоні скарг хворого на загальну слабкість, практичну відсутність фізикальних даних, має місце підвищення температури тіла до 37,2-37,4 ° С., у зв'язку з чим 11.12.2007 здійснюється рентгенографія органів грудної клітки, де визначається вогнищева ін-

фільтрація зливного характеру у верхніх відділах обох легенів із множинними деструктивними змінами, що потребує диференційної діагностики з туберкульозом та двосторонньою деструктивною пневмонією (рис.2).



**Рис.2. Елемент рентгенограми органів грудної клітки хворого К. від 11.12.2007**

З 10.12.07 призначається тебріс 400 мг в/в, а з 13.12.07 додатково- амоксиклав 1,2 г доведено двічі на добу. Тричі досліджується харкотиння на кислотостійкі бактерії (результат від'ємний) 17.12.07 температура сягає 38 град. Аналіз крові від 17.12.07 на патогенну флору також дав від'ємний результат. Вищеприведені особливості перебігу пневмонії з незначним виділенням харкотиння, характерною рентгенологічною картиною при відсутності фізикальних даних за пневмонію, а також неефективність стандартної антибактеріальної терапії дали підставу запідозрити пневмоцистну пневмонію і призначити відповідне дослідження харкотиння. При дослідженні 17.12.07 р. з застосуванням подвійного забарвлення [4]: у харкотинні виявлено спори пневмоцисти. Загальний характер харкотиння мав слизовий, в'язкий характер, блідо-жовтого кольору.

При мікроскопії виявлялись: епітелій плаский-до 10 в полі зору, епітелій циліндричний –1-2, альвеолярні макрофаги- поодинокі в препараті, лейкоцити –10-20 в полі зору (серед них до 98% нейтрофілів, 2%-лімфоцитів).

#### **РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Проаналізовано динаміку показників загального аналізу крові, даних клінічного, рентгенологічного та імунологічного дослідження.

Динаміка вмісту лейкоцитів, лімфоцитів, моноцитів та гранулоцитів у загальному аналізі крові, що наведена в діаграмі (рис.3), наявно демонструє взаємозв'язок виникнення клінічних проявів розвитку опортуністичної пневмоцистної інфекції та лабораторно доведеного зниження рівня Т-клітинного імунітету, що підтверджується і імунологічним дослідженням крові від 20.11.07 (зниження рівня CD4+, CD3+, CD16+). Ушкодженим є також і стан гуморальної ланки, що відобразилось зниженням рівня CD22+, вмісту Ig G, що не тільки є фактором ризику розвитку бактеріальних ускладнень, а й відіграє свою роль у розвитку пневмоцистної інфекції. Про значення гуморального захисту свідчить, наприклад, той факт, що захворювання часто розвивається у дітей з уродженою агамаглобулінемією або гіпоагамаглобулінемією [3, 5]. Дефіцит макрофагальної активності у хворого зумовлений агранулоцитозом та зниженням показника НСТ-тесту. Таким чином, у хворого констатовано комбіноване ураження усіх ланок імунного захисту, можливо, саме це пояснює той факт, що абсолютний рівень CD4-клітин в імунограмі перевищував критичну для розвитку пневмоцистної пневмонії межу в 200 кл/мкл більш ніж вдвічі і дорівнював 598 кл/мкл.

### Загальний аналіз крові хворого К. у динаміці ПХТ

Показник	Дата	Дата	Дата	Дата	Дата	Дата	Одиниці
	19.11.07	26.11.07	03.12.07	10.12.07	20.12.07	04.01.08	
WBC лейкоцити	14,6	1,7	0,9	2	7,3	46,2	10 <sup>3</sup> /мм <sup>3</sup>
LYM % лімфоцити	81,3	79,4	0	75,2	63,8	81,5	%
LYM абс лімфоцити	11,8	1,3	0	1,5	4,6	37,6	10 <sup>3</sup> /мм <sup>3</sup>
MON % Моноцити	14,5	13,7	0	17,5	21,1	11,6	%
MON абс Моноцити	2,1	0,2	0	0,3	1,5	5,3	10 <sup>3</sup> /мм <sup>3</sup>
GRA % гранулоцити	4,2	6,9	0	7,3	15,1	6,9	%
GRA абс гранулоцити	0,7	0,2	0	0,2	1,2	3,3	10 <sup>3</sup> /мм <sup>3</sup>
RBC еритроцити	1,43	2,16	2,51	2,01	2,78	1,76	10 <sup>3</sup> /мм <sup>3</sup>
HGB гемоглобін	4,8	6,7	9,2	6,9	9,6	6,1	G/dl
PLT тромбоцити	45	44	31	31	37	33	10 <sup>3</sup> /мм <sup>3</sup>
Бласти	82	-	-	-	60	92	%
НММЛЦ	0	-	-	-	1	-	%
Палочкояд.	1	-	-	-	0	-	%
Сегментояд.	3	-	-	-	20	4	%
Базофіли	0	-	-	-	-	-	%
Еозинофіли	0	-	-	-	1	-	%
ШЗЕ	35	-	-	-	22	-	мм/год

Примітка: - дослідження не проводилось

І все ж таки, за даними більшості літературних джерел [1, 3, 6, 5], провідну роль у розвитку пневмоцистної інфекції відіграють порушення Т-клітинного імунітету. Зниження кількості Т-хелперів (CD4+ клітин) та підвищення рівня Т-

супресорів (або CD8+клітин) викликає маніфестацію захворювання. Звичайно, виявлення особливостей імунологічного статусу у даної категорії хворих потребує подальших досліджень.

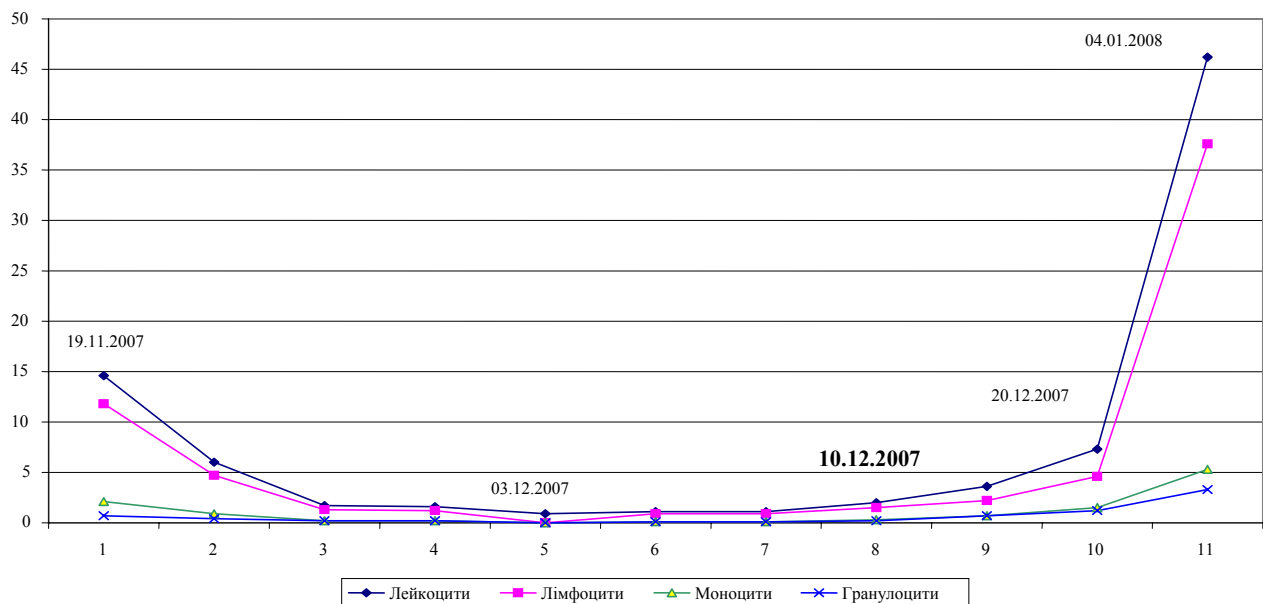


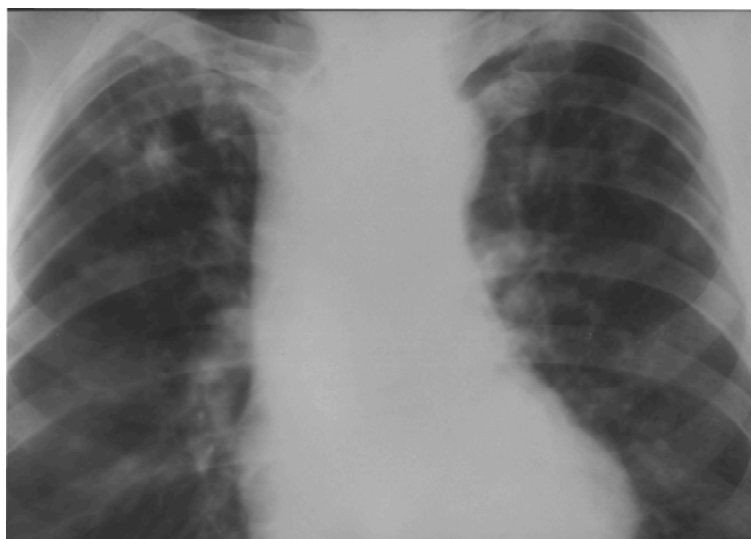
Рис. 3. Динаміка основних показників крові у процесі поліхіміотерапії

Призначення бісептолу в дозі 20 мг/кг ваги тіла в перерахунку на триметоприм призвело до

поліпшення загального стану хворого, нормалізації температури тіла, позитивної динаміки на

рентгенограмі ОГК від 4.01.08 (рис. 4). Згідно з висновком рентгенолога, в легенях має місце незначна позитивна динаміка за рахунок змен-

шення інфільтрації, але верхнє та нижнє межістіння розширені в значній мірі за рахунок збільшених лімфовузлів.



**Рис. 4.** Елемент рентгенограми органів грудної клітки хворого К. від.4.01.08.

Таким чином, проведення поліхіміотерапії хворому з генералізованою лімфобластною лімфомою привело до цілком закономірного різкого зниження рівня лімфоцитів, гранулоцитів (до рівня агранулоцитозу), імуноглобулінів, фагоцитарної активності макрофагів, що не могло не вплинути на стан імунного захисту. З метою запобігання та профілактики загрозливих опортуністичних інфекцій доцільним у подальшому було б дослідження вихідного стану імунітету до призначення ПХТ, з метою розробки засобів профілактики опортуністичної інфекції у випадках прогнозування її високого ризику (призначення профілактичних доз триметроприма/ко-тримоксазола та ін., імуномодуляторів тощо).

#### **ВИСНОВКИ**

1. У хворих з онкогематологічною патологією та дефіцитом Т-клітинної ланки імунітету є цілком патогенетично зумовлена загроза пневмоцистної інфекції, розвиток якої корелює з рівнем зниження Т-лімфоцитів-хелперів .

2. Виникнення у хворих у процесі поліхіміотерапії характерних клінічних та рентгенологічних проявів пневмонії, наведених вище, особливо на фоні зниження рівня Т-клітинного

імунітету, а також при неефективності стандартної антибактеріальної терапії, повинно викликати у лікаря думку щодо можливості пневмоцистної етіології пневмонії.

3. Призначення етіотропного лікування бісептолом (з розрахунку триметроприма 20 мг/кг) протягом 3 тижнів дозволить оптимізувати лікування хворих на пневмоцистну пневмонію.

4. Зважаючи на високу вірогідність рецидиву пневмоцистозу у хворих зі зниженим рівнем CD4+ нижче 200 в 1 мкл, необхідне профілактичне призначення ко-тримоксазолу (3 дні на тиждень дорослим по 2 таб по 480 мг) особливо при плануванні наступних курсів поліхіміотерапії.

Перспективи подальших досліджень: наведений клінічний випадок розвитку та верифікації пневмоцистної пневмонії свідчить про необхідність подальших досліджень цієї розповсюдженої у хворих з імунодефіцитом опортуністичної інфекції, її диференціально –діагностичних ознак, широкого впровадження в медичну практику засобів її діагностики, етіотропного лікування та схем профілактики.

### **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Городецкий В.М., Галстян Г.С., Каражас Н.В. Пневмоцистная пневмония у больных гемобластозами // Терапевт.архив.-2000.-№7.-С.69-73

2. Кончаловский М.В. Цитостатическая болезнь // Клиническая. онкогематология. - М.: Медицина, 2001. - С.496-501.

3. Пневмоцистоз в отделении ВИЧ-инфекции / Ермак Т.Н., Иваненко И.П., Макарова Н.Ю. и др. // Вестник РАМН.-1992.- № 11.-С.28-30.

4. Подходы к лабораторным исследованиям при пневмоцистозе / Локтева И.М., Рекалова Е.М., Николаенко С.Н. и др. // Лабораторная диагностика.-2004.-№ 3.-С.43-46

5. Прилуцкий А.С. Иммунодефицитные состояния в клинической практике // Лікування та діагностика.-2004.- №2.-С.25-41.

6. Рекалова Е.М. Пневмоцистоз в пульмонологии // Укр. пульмонол. журнал.-2001.- №2.-С.58-64.

7. Сучасні методи аналізу стану імунітету: Методичні рекомендації.-Дніпропетровськ: Наука і освіта, 2003.-20 с.

8. Чухриенко Н.Д., Калинин Д.В. Микробная характеристика тяжелой внегоспитальной ВИЧ-ассоциированной пневмонии. Место и роль пнев-

моцисты // Збірник матеріалів VII міжнародної конференції студентів та молодих вчених „Новини та перспективи медичної науки”.-Дніпропетровськ, 2007.- С.113.

9. El-Sadr W.M. A randomized trial of daily and thrice-weekly trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected persons. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA) // Clinical Infectious Diseases. – 1999. – Vol. 29, N4. – P.775-783.

10. Osoba D. Effect of treatment on health-related quality of life in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-related Kaposi's sarcoma: a randomized trial of pegylated-liposomal doxorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine // Cancer Investigation. – 2001. – Vol. 19,. N6. – P. 573-580.

