

1. Борисова А. М. // Тер. арх.— 1987., № 5.— С. 16—19.
2. Герасин В. А., Паламарчук Г. Ф., Ивчик Т. В. и др. // Там же.— 1981.— № 5.— С. 102—104.
3. Дворецкий Л. И., Дидковский Н. А. // Клин. мед.— 1983.— № 12.— С. 20—24.
4. Дворецкий Л. И., Дидковский Н. А., Чарлыев Г. // Тер. арх.— 1986.— № 4.— С. 72—77.
5. Король О. И. Местный и системный иммунитет, иммунологическая недостаточность при воспалительных заболеваниях легких: Дис. ... д-ра мед. наук.— Л., 1986.
6. Лебедев В. С., Бейлина В. Б. Стимулятор фагоцитоза лейкоцитов крови человека *in vitro*: А. с. № 1569708 СССР. // Открытия.— 1990.— № 21.
7. Маянский А. Н., Маянский Д. Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге.— Новосибирск, 1983.
8. Сильвестров В. П., Караулов А. В. // Тер. арх.— 1984.— № 3.— С. 3—11.
9. Филиппов В. П., Лебедев К. М., Крюков В. П. Диагностический бронхоальвеолярный лаваж: Метод. рекомендации.— М., 1986.
10. Чучалин А. Г., Шмушкович Б. И. // Тер. арх.— 1980.— № 3.— С. 139—142.
11. Чучалин А. Г., Копылев И. Д., Кириллов В. А. и др. // Иммунология.— 1981.— № 6.— С. 74—77.
12. Baechner R. L., Nathan D. G. // New Engl. J. Med.— 1968.— Vol. 278.— P. 971—976.
13. Kaplow L. S. // Blood.— 1955.— Vol. 10, N 10.— P. 1023—1029.

14. Nathan D. G. // New Engl. J. Med.— 1974.— Vol. 290.— P. 280—281.
15. Nathan D. G., Baechner R. L., Weaver D. K. // J. clin. Invest.— 1969.— Vol. 48.— P. 1895—1904.

Поступила 20.07.91.

THE ROLE OF SUPPRESSION OF PHAGOCYTING LEUCOCYTES OF THE AIRWAYS IN THE PATHOGENESIS OF CHRONIC BRONCHITIS

V. B. Beilyna, V. I. Shevelyov, V. V. Androsov, A. I. Veshkina

Summary

The functional activity of phagocytizing cells isolated from bronchoalveolar lavage (BAL) of patients having chronic bronchitis (CB) was studied by HC — test using a monolayer of washed cells in the presence of autologous plasma, cell — deprived BAL and phagocytes stimulator.

Significant suppression of the functional activity of the BAL cells in patients with CB in comparison to control group was found. Tests done on the peripheral blood leucocytes of the healthy donors demonstrated that the inhibitory effect is due to the absence of the non — cellular BAL of the CB patients and does not disappear upon heating of BAL. The suppression of the reducing activity was observed in the presence of washed BAL cells in the patients with markedly reduced functional activity and the suprapellet fluid obtained during culturing of the cells. The inhibitory effect was directly proportional to the marked atrophic changes of the bronchial mucosa.

Лекции

© А. Ф. ВОЕВОДИН, 1992

УДК [616-092:612.017.1]-008.64-02:578.828.6+616.24-002.931.926

А. Ф. Воеводин

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ И ПНЕВМОЦИСТНАЯ ПНЕВМОНИЯ

Российский республиканский центр по борьбе со СПИД

СПИД (синдром приобретенного иммунодефицита) — термин для обозначения тяжелых, в конечном итоге летальных, форм патологии, развивающихся на фоне и в результате специфической иммунодепрессии, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

Теоретически к СПИД может быть отнесена любая потенциально летальная инфекционная или опухолевая патология у вирусоносителей ВИЧ. Однако практически по причинам, которые еще во многом неясны, в нозологическом спектре СПИД доминирует относительно небольшое число заболеваний, получивших название СПИД-индикаторных [50]. Ведущее место среди них принадлежит пульмонологической патологии (пневмоцистная пневмония, лимфоцитарная интерстициальная пневмония, легочные поражения при саркоме Капоши и микобактериальных инфекциях и некоторые другие). Наиболее часто встречающееся пульмонологическое проявление СПИД — пневмоцистная пневмония. Только на эту нозологическую

единицу приходится примерно 60 % случаев СПИД, зарегистрированных в США и Западной Европе у взрослых, 40 % случаев педиатрического СПИД, зарегистрированного в США, из которых более 50 % у детей первого года жизни [6, 8].

Общие принципы диагностики СПИД

Все клинические проявления СПИД могут встречаться и вне связи с ВИЧ-инфекцией. Поэтому теоретически диагноз СПИД может быть поставлен только при доказанности ВИЧ-инфекции и ВИЧ-индуцированного иммунодефицита. Однако в некоторых случаях критериями для постановки такого диагноза являются наличие СПИД-индикаторного заболевания и принадлежность к группам повышенного риска. Надежность такой диагностики весьма высока и в районах, где СПИД широко распространен — Африка, мегаполисы США [5, 40]. Но в регионах, где СПИД еще является

экзотикой, использование подобных упрощенных критериев для верификации диагноза СПИД не оправдано. Вместе с тем необходимо иметь в виду, что общепринятые в настоящее время методы диагностики ВИЧ-инфекции не обладают 100 % чувствительностью и, хотя достаточно редко, могут встречаться серонегативные случаи ВИЧ-инфекции (особенно на терминальных стадиях СПИД). Наличие ВИЧ-инфекции в таких случаях, в принципе, может быть установлено с помощью молекулярных, иммунологических и вирусологических методов, выявляющих непосредственно ВИЧ или его компоненты [17, 26, 37]. Но поскольку в практике эти методы пока не используются, возможны ситуации, когда предположительный диагноз СПИД может быть поставлен при отсутствии серологических маркеров ВИЧ-инфекции [5, 51]. В настоящее время основным методом для подтверждения диагноза ВИЧ-инфекции является иммуноблоттинг (вестерн-блоттинг) — метод, с помощью которого определяется реактивность исследуемой сыворотки с различными антигенами ВИЧ. Сложность состоит в том, что антитела, реагирующие с некоторыми антигенами ВИЧ, могут встречаться у людей, не имеющих ВИЧ-инфекции. В связи с этим было предложено несколько критериев для интерпретации данных иммуноблотта. Наиболее широко принятым и современным среди них является критерий ВОЗ — доказательством наличия ВИЧ-инфекции считается присутствие антител, реагирующих по крайней мере с двумя из трех поверхностных белков ВИЧ,—gp160, gp120, gp41 [52].

ВИЧ-индуцированная иммунодепрессия проявляется в разнообразных нарушениях клеточного и гуморального звеньев иммунитета, для определения которых могут быть использованы многочисленные методы. Однако наиболее информативным являются параметры, характеризующие количественно субпопуляцию Т-лимфоцитов хелперов/индукторов ($CD4^+$ -лимфоцитов) — абсолютное количество $CD4^+$ -лимфоцитов, т. е. количество $CD4^+$ -лимфоцитов в 1 мм^3 периферической крови, и относительное количество $CD4^+$ -лимфоцитов, т. е. процент $CD4^+$ -лимфоцитов от общего числа лимфоцитов периферической крови [27]. $CD4$ -поверхностный белок, характерный для лимфоцитов субпопуляции хелперов-индукторов, но встречающийся и у некоторых других клеток, например моноцитов-макрофагов. Этот белок играет одну из ключевых ролей в молекулярном механизме иммунного ответа и является основным рецептором для ВИЧ.

Пневмоцистная пневмония (ПКП)

Возбудитель пневмоцистной пневмонии — микроорганизм *Pneumocystis carinii*, таксономическая принадлежность которого пока точно не установлена. По традиции *P. carinii* чаще всего обозначают простейшим [11, 20], хотя получены доста-

точно веские доказательства того, что этот организм относится к грибам [9, 12, 47].

Подавляющее большинство людей инфицируется *P. carinii* в раннем детском возрасте, о чем свидетельствует наличие антител против антигенов *P. carinii* практически у любого человека. Однако никаких патологических последствий для иммунокомпетентного организма встреча с *P. carinii* не имеет. В то же время на фоне иммунодепрессии инфекция *P. carinii* часто реализуется в форме тяжелой интерстициальной пневмонии. В доСПИДовскую эпоху ПКП описывалась у больных с медикаментозной иммунодепрессией (пациенты после пересадок органов или химиотерапии опухолей) или иммунодепрессией, вызванной алиментарной недостаточностью и комплексом стрессовых факторов (таковы первые описания ПКП у детей из приютов, существовавших в Европе после второй мировой войны) [48]. Однако лишь после появления СПИД ПКП стала широко и всесторонне изучаться.

P. carinii является почти исключительно пульмонотропным паразитом. Экстрапульмональные локализации этой инфекции (селезенка, печень, лимфатические узлы) хотя и описаны, но чрезвычайно редки. *P. carinii* вегетирует в альвеолах легких человека и разных животных. Четких видоспецифических признаков *P. carinii*, выделенных от человека и животных, пока не выявлено, хотя некоторые отличия человеческих и крысиных паразитов описаны [25, 30]. Жизненный цикл этого паразита включает следующие стадии: цисты — круглого или овального образования диаметром 5—8 микрон с толстой трехслойной оболочкой, в котором находится 8 спорозоидов (частиц диаметром 1—2 микрона); разрыва цисты и освобождения спорозоидов; созревания спорозоидов в трофозоиды (ядросодержащие образования очень вариабельные по форме и размерам — от 2 до 12 микрон) и прецисты (трофозоиды размером около 5 микрон с толстой стенкой), превращающейся затем в зрелую цисту. Жизненный цикл *P. carinii* протекает внутри альвеол, причем трофозоиды *P. carinii* имеют многочисленные отростки, которые обладают сродством с поверхностной мембраной альвеолярных клеток [19].

Клиника

Наиболее частыми симптомами ПКП являются сухой кашель (80 %), одышка (70 %) и лихорадка (80 %), как правило, выше 38°C . Хрипы при аускультации достаточно редки (30 %). Встречаются, но не являются типичными боли в груди и отделение мокроты (около 20 %). Довольно характерно для ПКП несоответствие тяжести клинических наблюдений и физикальных находок. Обычно ПКП у взрослых ВИЧ-инфицированных начинается с лихорадки, к которой затем присоединяются кашель и одышка. От момента появления первых симптомов до выраженной дыхатель-

ной недостаточности обычно проходит 1—2 месяца [22].

У ВИЧ-инфицированных детей, в противоположность взрослым, ПКП, как правило, начинается остро. В дальнейшем же ее течение сходно с таковым у взрослых [45].

Диагностика

Наиболее доступным и довольно информативным источником диагностической информации является рентгенограмма грудной клетки. Первыми рентгенологическими симптомами ПКП является усиление бронхиального и сосудистого рисунка (peribronchial and perivascular cuffing). Далее развиваются двусторонние прикорневые и/или базальные ретикулярные или ретикулонодальные инфильтраты. Последние быстро прогрессируют и в течение 3—5 дней трансформируются в консолидацию воздухоносной паренхимы всех легких.

Последняя не является абсолютно патогномичной для ПКП (например, при цитомегаловирусной пневмонии рентгенологическая картина идентична), но значительно реже встречается при пневмонии другой этиологии.

При успешной терапии наблюдается постепенное, в течение 13—15 дней, просветление инфильтратов. Как правило, рентгенологическая динамика при ПКП несколько запаздывает по отношению к клинике — первые клинические симптомы ПКП появляются до видимых рентгенологических изменений; нередко в первые 3—5 дней после начала лечения рентгенологическая картина продолжает ухудшаться даже в тех случаях, когда терапия оказывается эффективной. Одной из причин этого ухудшения является нарушение водного баланса в связи с в/в вливаниями.

Полная нормализация рентгенологической картины легких является хорошим прогностическим признаком, особенно если при этом нормализуются и артериальные «газовые» показатели, — вероятность рецидивов в таком случае значительно ниже [4].

Необходимо отметить, что ПКП может протекать с минимальными рентгенологическими симптомами и даже совсем без них. Прогноз в таких случаях наиболее благоприятен.

Дифференциальный рентгенологический диагноз

Односторонняя, сегментарная или долевая консолидация, верхнедолевые поражения, напоминающие таковые при туберкулезе, типичны для бактериальных пневмоний, которые при СПИД могут встречаться изолированно (этиологически это чаще всего *Streptococcus pneumoniae* или *Haemophilus influenzae*) или в сочетании с ПКП.

Плевральные экссудаты, особенно выраженные, типичны для легочных поражений при генерализованной саркоме Капоши. При ПКП может наблюдаться небольшой плевральный экссудат, главным образом при массивном терапевтическом введении жидкостей.

Прикорневая и медиастинальная лимфаденопатия чаще всего является признаком лимфомы, саркомы Капоши или микобактериальных инфекций.

Крупные модулярные затемнения в легких у больных СПИД прежде всего указывают на вероятность саркомы Капоши, но могут встречаться и при микотических поражениях легких.

Кавернозные поражения легких при ПКП очень редки и скорее всего вызываются сопутствующей патогенной микрофлорой.

В качестве метода диагностики ПКП надежды возлагались на радиоизотопное сканирование с галлием — 67. Этот тест позволяет локализовать участки воспаления легочной ткани, однако он не дает возможности отличить ПКП от воспалительных процессов другой этиологии. К тому же данный тест не относится к числу широко доступных.

Этиологическая диагностика ПКП

Специфичность в диагностику ПКП вносит определение *P. carinii* в материалах, полученных из легких больных. Такими материалами могут служить мокрота (как правило, ее отделение необходимо индуцировать 5—20-минутной ингаляцией 3—5 % раствора хлористого натрия), бронхоальвеолярный смыв, биопсийный материал (трансбронхиальная биопсия, чрескожная, на открытом легком) [19, 39]. Лучшим методом идентификации пневмоцист в этих материалах является реакция иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител против *P. carinii* [13, 23]. Такие антитела выпускаются фирмами Pasteur Diagnostics, Dakko Patts и др. Надежная идентификация *P. carinii* в мокроте (наиболее «грязном» из перечисленных выше материалов) пока возможна только в реакции иммунофлюоресценции с применением моноклональных антител [24, 36, 53]. В других материалах — в осадке бронхоальвеолярного смыва, биопсийном материале — опытный наблюдатель может достаточно достоверно идентифицировать *P. carinii* с помощью дифференциальных окрасок (толуидиновый синий О, по Граму — Уайгерту, по Гимзе, по Гомори и др.) [3, 7, 14, 15, 35, 44].

Недавно был разработан молекулярно-биологический метод детекции *P. carinii* в легочной ткани, основанный на амплификации пневмоцистной ДНК с помощью цепной полимеразной реакции (PCR) [49]. Однако достоинство этого метода (исключительно высокая чувствительность) может привести к тому, что его ценность для диагностики ПКП окажется невысокой — не исключено, что такой сверхчувствительный метод будет обнаруживать *P. carinii* у слишком большого числа бессимптомных носителей. Серологическая диагностика инфекции *P. carinii* доступными, по крайней мере сегодня, методами невозможна — антитела, реагирующие с антигенами *P. carinii*, определяются у большинства людей [18, 21, 41, 43].

В настоящее время имеются две широко апробированные и приблизительно равноэффективные схемы лечения ПКП: триметоприм — сульфаметоксазол (ТМП — СМЗ) и пентамидином, и несколько альтернативных схем (дапсон, дифторметилорнитин, триметрексат/лейковорин) [32, 46]. Сочетанная терапия пентамидином и ТМП — СМЗ преимуществ не имеет. Оба основных препарата, используемых для лечения ПКП, имеют многочисленные и не полностью совпадающие побочные эффекты. Учитывая высокую антибактериальную активность ТМП — СМЗ, более оправдано его использование при наличии сопутствующей бактериальной инфекции. Пентамидин является препаратом выбора, если у пациента в анамнезе имеется аллергия к сульфосодержащим препаратам. Смертность при адекватно пролеченной ПКП в среднем около 20 %. Чем раньше начинается лечение, тем больше шансов на успех — если терапия начата тогда, когда рентгенограмма еще нормальна или артериоальвеолярный градиент кислорода ниже чем 30 мм рт. ст., смертность снижается с 45—55 % до 10—15 % [4].

ТМП — СМЗ (co-trimazole, septrin, бактрим, бисептол). Дозировка для взрослых 20 мг ТМП, 100 мг СМЗ на кг в день в течение 14—21 дня. При тяжелых формах ПКП рекомендуется в/в введение, в остальных случаях препарат принимается перорально. При положительной динамике после 1—2-недельного в/в введения ТМП — СМЗ можно переходить на пероральный прием. Частота побочных эффектов при применении ТМП — СМЗ у ВИЧ-инфицированных значительно выше, чем у ВИЧ-отрицательных больных, и достигает 65 %. Наиболее частыми побочными действиями являются лихорадка, пятнисто-папулезная эритематозная сыпь и лейкопения. В 25 % случаев отмечаются тошнота и рвота. Нередки анемия (40 %) и гепатотоксичность (20 %). При почечной недостаточности дозировки ТМП — СМЗ должны быть снижены. При наличии тяжелых побочных эффектов необходимо пытаться последовательно: снизить дозу, перейти на изолированную терапию ТМП, перейти на пентамидин или альтернативные препараты.

Пентамидин. Для лечения пневмоцистной пневмонии применяются две формы пентамидина: пентамидин-изоэтионат (доза 4 мг/кг/день) и пентамидин-сульфонат (2,3 мг/кг/день). Пентамидин вводится в/в один раз в день в 250 мл 5 % глюкозы. От в/м инъекций пентамидина отказались из-за «холодных» абсцессов, возникающих на месте инъекции. Частота побочных эффектов при лечении пентамидином около 55 %. Большинство из них такие же, как и при лечении ТМП — СМЗ, но есть и характерные только для пентамидина: гипотензия (около 30 %) и гипогликемия (около 20 %). Пентамидин в большей степени нефротоксичен, чем ТМП — СМЗ. Частота же гематологи-

ческих осложнений (анемия, лейкопения) и сыпи при лечении пентамидином несколько ниже. Большинство побочных действий пентамидина обратимо и исчезает после отмены препарата. Однако, по-видимому, пентамидин обладает специфическим токсичным действием на клетки, продуцирующие инсулин. По крайней мере у тех пациентов, у которых при лечении пентамидином наблюдалась гипогликемия, в последующем, как правило, развивается диабет.

Для лечения легких форм ПКП применяются также ингаляции пентамидина (доза 8 мг/кг/день, ежедневно в течение 2—3 недель). Показано, что эффективность этой процедуры зависит от типа небулайзера [38]. Частота побочных эффектов при аэрозольном введении пентамидина значительно ниже, чем при в/в введении этого препарата.

Альтернативные схемы лечения пневмоцистной пневмонии

Дапсон (dapson) — препарат из группы сульфонамидов. Доза 100 мг 1 раз в день в течение 3 недель. Частота рецидивов при этом выше, чем при лечении ТМП — СМЗ или пентамидином. Дапсон в комбинации с ТМП обнаруживал приблизительно равную терапевтическую эффективность в сравнении с ТМП — СМЗ и пентамидином, но более высокую частоту побочных эффектов, таких как тошнота, рвота, гепатит, анемия, сыпь [29, 33].

Дифторметилорнитин (difluoromethylornithine-DFMO) — ингибитор синтеза полиаминов. Доза 400 мг/кг/день в течение 1—2 недель в/в, затем 300 мг/кг/день перорально в течение нескольких недель. Частота побочных эффектов при применении DFMO высока: гастроэнтеральные (понос, тошнота, рвота) — 70 %, анемия — 40 %, гепатотоксичность — 20 %, тромбоцитопения — 20 %, лейкопения — 10 %. Однако описаны случаи, когда терапия DFMO оказывалась эффективной у пациентов, не поддававшихся лечению по традиционным схемам [46].

Триметрексат/лейковорин (trimetrexate/leucovorin): триметрексат — цитостатик, аналог метотрексата; лейковорин (5-формилтетрагидрометокрил) — препарат, уменьшающий миелосупрессивное и энтеротоксическое действие соединений группы метотрексата. Многообещающие результаты были получены при использовании этих препаратов, особенно в комбинации с сульфадиазином при терапии ПКП у больных, не отвечающих на стандартные схемы [2].

Симптоматическая терапия

При тяжелой угрожающей жизни ПКП показан короткий курс высоких доз кортикостероидов (метилпреднизолон, 3 дня по 240 мг, 3 дня — по 120 мг, 3 дня — по 60 мг) [34]. Почти всем больным ПКП показана кислородная терапия и антипиретики (типа парацетамола) [46]. При

ухудшении рентгенологической картины в первые дни после начала лечения на фоне массивных в/в вливаний показаны диуретики и ограничение потребления жидкости. Искусственная вентиляция легких позволяет спасти не более 10—15 % больных ПКП, у которых она применялась по жизненным показаниям [31].

Прогнозирование и медикаментозная профилактика

Лучшим показателем вероятности развития ПКП является количество $CD4^+$ -лимфоцитов в периферической крови и/или их процент. Если значения этих параметров выше чем 200 кл/мм³, процент выше 20 (у взрослых), шанс заболеть ПКП в течение ближайших 6 месяцев у носителей ВИЧ менее 1 %. Если же количество $CD4^+$ -лимфоцитов меньше 200 кл/мм³ и/или их процент ниже 20, шанс развития ПКП очень высок, особенно при наличии субфебрилитета и потери веса [32]. Поскольку нормы абсолютного количества $CD4^+$ -лимфоцитов у детей в первые 5 лет жизни очень зависят от возраста, «порог риска» для них иной: до 1 года — менее 1500 кл/мм³, 1—2 года — менее 750 кл/мм³, 2—5 лет — менее 500 кл/мм³, 6 лет и старше — менее 200 кл/мм³. Что касается относительного количества $CD4^+$ -лимфоцитов, пороговой величиной также является 20 % [6].

Различают первичную (у вирусоносителей ВИЧ, не болевших ПКП) и вторичную (у вирусоносителей ВИЧ после разрешения первого эпизода ПКП) медикаментозную профилактику ПКП.

Первичная профилактика имеет смысл в том случае, если вероятность развития ПКП достаточно высока. Такова она, например, в США, Канаде и странах Западной Европы, где ПКП развивается у 60—70 % больных СПИД. В Африке ситуация несколько иная — здесь ПКП не является доминирующим клиническим проявлением СПИД. Данные, имеющиеся по нашей стране, пока еще слишком ограничены (на 1.07.91 г. в РСФСР зарегистрировано 49 больных СПИД советских граждан), чтобы можно было сделать статистически достоверные выводы. К тому же адекватная этиологическая диагностика *P. carinii* была возможна не во всех случаях.

Вторичная профилактика пневмоцистной пневмонии безусловно необходима во всех случаях, поскольку вероятность рецидивов после первого эпизода этого заболевания у ВИЧ-инфицированных очень высока.

Используются две основные схемы химиопрофилактики:

1) ингаляция пентамидина; 2) ТМП — СМЗ.

Аэрозольное введение пентамидина в дозе 300 мг осуществляется 1 раз в месяц с помощью ультразвукового ингалятора. По понятным причинам у детей этот способ малоприменим. При непереносимости ТМП — СМЗ его можно использовать у детей старше 5 лет. Дозировки те же, что у

взрослых. В США для этой цели рекомендован ингалятор-небулайзер Respirgard II jet фирмы «Marquest». Есть данные, указывающие на то, что в этом случае оптимальной является горизонтальная поза пациента [38], но при использовании более мощного ингалятора System 22 Mizer («MedicAid») достаточно эффективная доставка препарата в верхние отделы легких обеспечивается и при обычной сидячей позе. Профилактика ПКП у взрослых ингаляциями пентамидина в настоящее время наиболее распространена на Западе. Однако накапливается все больше данных, указывающих на то, что ТМП — СМЗ-профилактика более эффективна. Частота рецидивов при профилактике аэрозолем пентамидина 5—25 %. У пациентов, получавших аэрозольный пентамидин, иногда наблюдается атипичная верхнедолевая ПКП и экстрапульмональные пневмоцистные поражения [1, 10, 42]. Долгосрочные эффекты аэрозольного введения пентамидина, особенно у детей, пока не изучены. Среди известных побочных действий можно отметить бронхоспазм (15 %), кашель (40 %), слабость, жжение во рту, ощущение неприятного вкуса. Описаны также пневмоторакс, кавернозные поражения легких, панкреатит, почечная недостаточность, гипогликемия, конъюнктивит, сыпь.

ТМП — СМЗ. Дозировка у взрослых 320 мг ТМП, 1600 мг СМЗ каждые 12 часов в течение 7 дней. Курс повторяется каждый месяц. Побочные эффекты у взрослых часты (40—65 %) и иногда требуют отмены препарата. Частота рецидивов ниже, чем при применении аэрозольного пентамидина. При переносимости ТМП — СМЗ у детей (старше 1 месяца) этот метод профилактики является основным. Дозировка ТМП — 150 мг/м²/день, СМЗ — 750 мг/м²/день, перорально два раза в день, 3 раза в неделю (каждый день или через день) или ежедневно в течение недели.

Альтернативные схемы химиопрофилактики ПКП

Дапсон. Химиопрофилактика ПКП дапсоном (100 мг/день) апробирована пока в сравнительно небольших масштабах [6]. Первое впечатление, что ее эффективность сравнима с таковой при использовании ТМП — СМЗ и аэрозольного пентамидина. По фармакокинетическим свойствам дапсон является сравнительно долгоживущим препаратом и, как было недавно показано, может эффективно профилактировать ПКП у ВИЧ-носителей при приеме 1 раз в неделю (100 или 200 мг). Частота неудач при первичной профилактике — 0 %, при вторичной — 8 %. Частота серьезных побочных эффектов при терапии ПКП дапсоном 10—13 %. В основном это обратимые гематологические осложнения (анемия, метгемоглобинемия, нейтропения). Встречаются, хотя и редко, тошнота, рвота, гепатотоксичность, сыпь. Важно отметить, что около 60 % больных, не переносящих ТМП — СМЗ, переносят дапсон.

Адекватно отконтролированное испытание, проведенное в США на нескольких тысячах пациентов с бессимптомной или малосимптомной ВИЧ-инфекцией, показало, что прием азидотимидина (единственного анти-ВИЧ препарата, разрешенного для клинического применения) понижает риск развития СПИД в ближайшие 2 года после начала его приема приблизительно в 3 раза [16]. Поскольку в 60—70 % случаев СПИД проявляется как ПКП, профилактический прием азидотимидина одновременно является профилактикой ПКП. Критерием для начала первичной профилактики ПКП у взрослых является падение количества CD4⁺-лимфоцитов до 500 кл/мм³ и ниже. Вторичную профилактику азидотимидином рекомендуют начинать сразу же после первичного эпизода ПКП независимо от значений CD4⁺-показателей. Профилактическая дозировка азидотимидина 100—200 мг 5 раз в день. Основными побочными эффектами являются анемия, грануло- и тромбоцитопения (5—10 %), тошнота и рвота (3—5 %). При отсутствии побочных действий профилактический прием азидотимидина назначается пожизненно. Последствия длительного применения азидотимидина пока мало изучены. Однако одна серьезная проблема уже обозначилась — появление азидотимидин-резистентных штаммов ВИЧ, обычно у пациентов, получающих азидотимидин год и более [16, 28]. Выходом из этого тупика является создание новых анти-ВИЧ препаратов, не дающих с азидотимидином перекрестной резистентности. Несколько таких препаратов в настоящее время проходят предклинические или начальные стадии клинических испытаний [16].

ЛИТЕРАТУРА

1. Abd A. G., Nierman D. M., Ilowite J. C. et al. // *Chest*.— 1988.— Vol. 99.— P. 329—331.
2. Allegra C. J., Chabner B. A., Tuzon C. U. et al. // *New Engl. J. Med.*— 1987.— Vol. 317.— P. 978.
3. Baughman R. P., Strohofer S., Colangelo G., Frame P. T. // *J. clin. Microbiol.*— 1990.— Vol. 28.— P. 1425—1427.
4. Brenner M., Ognibene F. P., Lack E. E. et al. // *Amer. Rev. resp. Dis.*— 1987.— Vol. 136.— P. 1199—1206.
5. CDC: Revision of the CDC surveillance case definitions for AIDS // *Morbid. Mortal. Weekly Rep.*— 1987.— Vol. 36.— 1S.
6. CDC: Guidelines for prophylaxis against pneumocystis carinii pneumonia for children infected with HIV // *Ibid.*— 1991.— Vol. 40.— RR-2.
7. Chalvardjian A. M., Grawe L. A. // *J. clin. Path.*— 1963.— Vol. 16.— P. 383—384.
8. Chin J., Mann J. M. // *AIDS*.— 1988.— Vol. 2.— P. S247—S251.
9. Cushion M. T., Ebbets D. // *J. clin. Microbiol.*— 1990.— Vol. 28.— P. 1385—1394.
10. Dauey R. T., Margolis D., Kleiner D. et al. // *Ann. intern. Med.*— 1989.— Vol. 11.— P. 681—682.
11. Delanoe P., Delanoe M. // *C. R. Acad. Sci. (Paris)*— 1912.— Vol. 155.— P. 658.
12. Edman J. C., Kovacs J. A., Masur H. et al. // *Nature*.— 1988.— Vol. 334.— P. 519—522.
13. Gill V. J., Evans G., Stock F. et al. // *J. clin. Microbiol.*— 1987.— Vol. 25.— P. 1837—1840.
14. Gosey L. L., Howard R. M., Witebsky F. G. // *Ibid.*— 1985.— Vol. 22.— P. 803—827.
15. Grocott R. G. // *J. clin. Microbiol.*— 1955.— Vol. 25.— P. 975—979.
16. Hirsh M. S. // *J. infect. Dis.*— 1990.— Vol. 161.— P. 845—857.
17. Ho D. D., Moudgil T., Alam M. // *New Engl. J. Med.*— 1989.— Vol. 321.— P. 1621—1625.
18. Hofmann B., Odum N., Platz P. et al. // *J. infect. Dis.*— 1985.— Vol. 152.— P. 838—840.
19. Hughes W. T. // *Principles and Practice of Infectious Diseases* / Ed. G. L. Mandell, R. G. Douglas, J. E. Bennett — New York: John Wiley, 1979.— P. 2137—2141.
20. Hughes W. T., Gigliotti F. // *J. infect. Dis.*— 1988.— Vol. 157.— P. 432—433.
21. Kagan I. G., Norman L. N. // *NCI Monogr.*— 1976.— Vol. 43.— P. 121—125.
22. Kovacs J. A., Hiemenz J. W., Macher A. M. et al. // *Ann. intern. Med.*— 1984.— Vol. 100.— P. 1199—1206.
23. Kovacs J. A., Gill V., Swan J. C. et al. // *Lancet*.— 1986.— Vol. 2.— P. 1—3.
24. Kovacs J. A., Ng V. L., Masur H. et al. // *New Engl. J. Med.*— 1988.— Vol. 318.— P. 589—593.
25. Kovacs J. A., Halpern J. L., Lundgren B. et al. // *J. infect. Dis.*— 1989.— Vol. 159.— P. 60—70.
26. Krone W. J., Sninsky J. J., Gondsmitt J. // *J. AIDS*.— 1990.— Vol. 3.— P. 517—524.
27. Landay A., Ohlsson-Wühhel B., Giorgi J. V. // *AIDS*.— 1990.— Vol. 4.— P. 479—497.
28. Larder B. A., Darby G., Richman D. D. // *Science*.— 1989.— Vol. 243.— P. 1731—1734.
29. Leoung G., Mills J., Hopewell P. et al. // *Ann. intern. Med.*— 1986.— Vol. 105.— P. 45.
30. Linke M. J., Cushion M. T., Walzer P. D. // *Infect. Immun.*— 1989.— Vol. 57.— P. 1547—1555.
31. Luce J. M., Wachter R. M., Hopewell P. C. // *Amer. Rev. resp. Dis.*— 1988.— Vol. 137.— P. 486.
32. Mauser H. // *J. infect. Dis.*— 1990.— Vol. 161.— P. 858—864.
33. Mills J., Leoung G., Medina I. et al. // *Clin. Res.*— 1986.— Vol. 105.— P. 45.
34. Mottin D., Denis M., Dombert H. et al. // *Lancet*.— 1987.— Vol. 2.— P. 519.
35. Ng V. L., Gartner I., Weymouth L. A. et al. // *Arch. Path. Lab. Med.*— 1989.— Vol. 113.— P. 488—493.
36. Ng V. L., Yajko D. M., McPhaul L. W. et al. // *J. clin. Microbiol.*— 1990.— Vol. 28.— P. 975—979.
37. Nishanian P., Huskins K. R., Stehn S. et al. // *J. infect. Dis.*— 1990.— Vol. 162.— P. 21—28.
38. O'Doherty M. J., Thomas S. H., Page C. J. // *Chest*.— 1990.— Vol. 97.— P. 1343—1348.
39. Ognibene F. P., Shelhamer J., Gill V. et al. // *Amer. Rev. resp. Dis.*— 1984.— Vol. 129.— P. 929—932.
40. Pallangyo K. J. // *Lancet*.— 1987.— Vol. 2.— P. 972—973.
41. Peglow S. L., Smulian A. G., Linke M. et al. // *J. infect. Dis.*— 1990.— Vol. 161.— P. 296—306.
42. Poblete R. B., Rodriguez K., Foust R. T. et al. // *Ann. intern. Med.*— 1989.— Vol. 110.— P. 737—738.
43. Rifkind D., Faris T. D., Hill R. B. // *Ibid.*— 1966.— Vol. 65.— P. 943.
44. Rosen P. P., Martini N. D., Armstrong D. // *Amer. J. Med.*— 1975.— Vol. 58.— P. 794—802.
45. Rubinstein A., Morecki R., Goldman H. // *Clin. Chest Med.*— 1988.— Vol. 93.— P. 507.
46. Shaw R. J. // *Recent Advances in Sexually Transmitted Diseases and AIDS* / Ed. J. R. W. Harris, S. M. Forster — Edinburgh: Churchill Livingstone, 1991.— Vol. 4.— P. 1—16.
47. Stringer S. L., Stringer M. A., Blase P. D. et al. // *Exp. Parasitol.*— 1989.— Vol. 68.— P. 450—461.
48. Vanek J., Jivovec O. // *Zbl. Bakt.*— 1952.— Bd. 158.— S. 210.
49. Wakefield A. E., Pixley F. J., Banerji S. et al. // *Lancet*.— 1990.— Vol. 2.— P. 451—453.
50. WHO: Immunologie de l'infection par le VIH et du SIDA:

- Memorandum d'une Reunion OMS/UISI // Bull. Wld Hlth Org.— 1988.— Vol. 66.— P. 104—110.
51. WHO: AIDS: 1987 Revision of CDC/WHO case definition // Ibid.— P. 259—265.
52. WHO: Proposed WHO criteria for interpreting results from western blot assays for HIV-1, HIV-2 and HTLV-I/

- HTLV-II // Weekly epidem. Rec.— 1990.— Vol. 65.— P. 281—283.
53. Wolfson J. S., Waldron M. A., Sierra L. S. // J. clin. Microbiol.— 1990.— Vol. 28.— P. 2136—2138.

Поступила 12.10.91

© П. А. САМОХИН, 1992

УДК [616.98:578.825.12]-053.2-06+616.2-053.2-02

П. А. Самохин

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ И РОЛЬ ЕЕ В ПАТОЛОГИИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Кафедра патологической анатомии (зав.— профессор В. Л. Коваленко) Челябинского
медицинского института

Неугасающий интерес к цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) у представителей различных специальностей отчасти объясняется своеобразием биологических свойств цитомегаловируса (ЦМВ) и многоликостью клинико-морфологических проявлений обусловленных им заболеваний. ЦМВ обладает видовой специфичностью и относится к семейству *Herpes viridae*. Он содержит в своем нуклеоиде крупную ДНК, состоящую из 230 килобаз, которая потенциально может кодировать синтез 250 белков. Низкая вирулентность, способность к пожизненной персистенции, трансформирующее влияние на клетку при медленной репликации, выраженное иммунодепрессивное действие со снижением отношения ОКТ—4:ОКТ—8 — вот далеко не полный перечень биологических свойств этого агента.

Источниками ЦМВИ являются кровь матери, цервикальный и вагинальный секреты, грудное молоко, слюна, моча, кал, слезная жидкость, сперма. Трансплацентарному инфицированию способствует реактивация латентной, хронической или инаппарантной ЦМВИ у беременных, особенно острая первичная инфекция у них, а также нарушенная барьерная функция плаценты. При беременности наблюдается снижение клеточного иммунитета, играющего основную роль в механизме противцитомегаловирусной защиты [12—15, 29, 30].

Интранатальное заражение плода происходит путем аспирации и заглатывания инфицированного содержимого родовых путей. В постнатальном периоде преобладает фекально-оральный и аэрогенный пути заражения. Широко распространено ятрогенное инфицирование ЦМВ через кровь, плазму, сыворотки, взвесь форменных элементов, органы и ткани от серопозитивных доноров.

Патогенез ЦМВИ представлен в литературе скудными и отрывочными данными. Представления о первичном интраканаликулярном инфицировании слюнных желез с формированием локализованной формы заболевания и последующей генерализацией инфекции, должны быть

оставлены, так как морфологическое отображение ЦМВИ, воплощенное в ту или другую формы, зависит от иммунологической реактивности организма. Более вероятно, что проникший первично в кровь ЦМВ репродуцируется в лейкоцитах (лимфоциты, моноциты) или персистирует в лимфоидных органах [1, 18]. При развитии в организме иммунологической недостаточности любой этиологии, включая резкое угнетение функции естественных киллеров [11, 12, 24], вирус разносится током крови в различные органы и фильтруется в жидкие секреты и экскреты их. Мы показали [7, 8], что поражение слюнных желез и почек происходит в процессе реабсорбции ЦМВ из первичных фильтратов нефроцитами канальцев и эпителием слюнных трубок. Сходный процесс наблюдается в легких, где выделяющийся из крови ЦМВ поглощается системой альвеолярных макрофагов.

Таким образом, анатомо-физиологические особенности этих органов лежат в основе их наиболее частого поражения при ЦМВИ. Дальнейшая интеграция вируса в геном клеток сопровождается их специфической трансформацией, массивность и органная распространенность которой зависят от формы и степени иммунного дефицита (ИД). Появление в трансформированных клетках крупного внутриядерного включения, отделенного от кариолеммы светлым ободком, придает им вид «совиного глаза» (рис. 1, а). В этих клетках, получивших название цитомегалических (ЦМК), осуществляется не только вирусспецифический синтез, хорошо выявляемый при электронной микроскопии (рис. 1 б, в, г), и формируется своеобразный механизм противовирусной защиты, осуществляющий, по крайней мере частичную, изоляцию (рис. 1, д) и инактивацию при помощи лизосомальных ферментов (рис. 1 е) синтезированных вирусных частиц, но и происходит также дерепрессия «пузыревидной» слизисто-белковой секреции (рис. 1, ж), наблюдаемой в эпителии протоков слюнных желез у плодов. Накопление секрета в цитоплазме сопро-