Государственное санитарно-эпидемиологическое нормирование Российской Федерации

3.2. ПРОФИЛАКТИКА ПАРАЗИТАРНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Пневмоцистоз – актуальная иммунодефицит-ассоциированная инфекция (эпидемиология, клиника, диагностика и лечение)

Методические рекомендации
МР 3.2.0003—10

Издание официальное

Москва • 2010

gost.e-ecolog.ru

Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

3.2. ПРОФИЛАКТИКА ПАРАЗИТАРНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Пневмоцистоз – актуальная иммунодефицит-ассоциированная инфекция (эпидемиология, клиника, диагностика и лечение)

Методические рекомендации
МР 3.2.0003—10

ББК 51.9
П11

П11 **Пневмоцистоз** – актуальная иммунодефицит-ассоциированная инфекция (эпидемиология, клиника, диагностика и лечение): Методические рекомендации.—М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2010.—31 с.

ISBN 978—5—7508—0941—7

1. Разработаны ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н. Ф. Гамалеи РАМН (Н. В. Каражас, Т. Н. Рыбалкина, М. Н. Корниенко, М. В. Юдицкий).

2. Утверждены и введены в действие Руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации Г. Г. Онищенко 28 июня 2010 г.

3. Введены впервые.

ББК 51.9

© Роспотребнадзор, 2010
© Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2010

Содержание

1. Область применения 4
2. Нормативные ссылки 4
3. Общие сведения 5
4. Современные представления о пневмоцистной инфекции 6
4.1. История вопроса 6
4.2. Этиология и патогенез 6
4.3. Эпидемиология 10
4.4. Клиническая картина 18
5. Лабораторная диагностика 21
6. Профилактика и лечение пневмоцистоза 27
6.1. Профилактика 27
6.2. Лечение 28
Список литературы 29

УТВЕРЖДАЮ
Руководитель Федеральной службы
по надзору в сфере защиты прав
потребителей и благополучия человека,
Главный государственный санитарный
врач Российской Федерации
Г. Г. Онищенко
28 июня 2010 г.

3.2. ПРОФИЛАКТИКА ПАРАЗИТАРНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Пневмоцистоз – актуальная иммунодефицит-ассоциированная инфекция (эпидемиология, клиника, диагностика и лечение)

Методические рекомендации МР 3.2.0003—10

1. Область применения

1.1. Методические рекомендации предназначены для специалистов управлений Роспотребнадзора по субъектам Российской Федерации и ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии» в субъектах Российской Федерации, врачей-лаборантов, врачей-инфекционистов, врачей общего профиля лечебно-профилактических учреждений, а также могут быть использованы для организации оздоровительных, лечебно-профилактических мероприятий всеми учреждениями здравоохранения независимо от организационно-правовых форм и форм собственности.

1.2. Настоящие методические рекомендации содержат основные требования к комплексу диагностических, противоэпидемических мероприятий, обеспечивающих своевременное выявление и профилактику актуальных для всех регионов России возбудителей пневмоний (*Pneumocystis jiroveci*).

2. Нормативные ссылки

2.1. Закон Российской Федерации от 22.07.1993 № 5487-1 «Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан» (в редакции от 27.12.2009).

2.2. Федеральный закон от 30.03.1999 № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» (в редакции от 30.12.2008).

2.3. СанПиН 3.2.1333—03 «Профилактика паразитарных болезней на территории Российской Федерации.

2.4. СП 1.3.2322—08 «Безопасность работы с микроорганизмами III—IV групп патогенности (опасности) и возбудителями паразитарных болезней» с дополнениями и изменениями СП 1.3.2518—09.

2.5. СП 3.1/ 3.2.1379—03 «Общие требования по профилактике инфекционных и паразитарных болезней».

2.6. МУ 3.2.1173—02 «Серологические методы лабораторной диагностики паразитарных болезней».

3. Общие сведения

Болезненные состояния, вызванные пневмоцистами, согласно международной классификации (Medic ode Hospital ICD.9.CM,1999) классифицируются как пневмоцистоз. Пневмоцистоз относится к часто встречающимся оппортунистическим инфекциям, которые, активизируясь, в свою очередь, являются маркерами иммунодефицитных состояний. Понятие «оппортунистические инфекции», появившееся в медицинской литературе несколько десятилетий назад, приобрело особую значимость в эру пандемии ВИЧ-инфекции. За последние годы отмечен значительный рост числа лиц с иммунодефицитными состояниями различной природы, что позволяет говорить о формировании «популяционных иммунодефицитов».

Вторичный (приобретенный) иммунодефицит – это клинико-иммунологический синдром, развивающийся на фоне ранее нормального функционирования иммунной системы, характеризующийся устойчиво выраженным снижением количественных и функциональных показателей специфических и/или неспецифических факторов иммунорезистентности.

В современных условиях причины возникновения иммунодефицитов могут быть различными: соматические или инфекционные (в т. ч. и ВИЧ-инфекция) заболевания, нарушения экологической обстановки, социально-экономическая нестабильность, стрессы, наркомания и др. На этом фоне могут происходить существенные изменения эпидемиологических закономерностей многих инфекционных заболеваний, в т. ч. и оппортунистических.

Первые описания пневмоцистной пневмонии были сделаны в Европе. С 1938 по 1963 гг. произошли вспышки пневмоцистоза в

45 городах 17 стран. До 1964 г. были описаны 22 случая пневмоцистоза у взрослых в возрасте от 21 года до 78 лет, диагностированные посмертно.

В 1989 г. на Международной конференции в Женеве по Десятому пересмотру Международной классификации болезней пневмоцистоз был отнесен к X классу болезней органов дыхания (В 59) и согласно этому документу эта болезнь подлежит регистрации на основании данных истории болезни.

К 1991 г. в мире было зарегистрировано более 100 000 случаев пневмоцистоза. В России и странах СНГ эта инфекция до настоящего времени официальной статистикой не учитывается из-за трудности постановки этиологического диагноза на основании клинических проявлений и слабого уровня лабораторной диагностики.

4. Современные представления о пневмоцистной инфекции

4.1. История вопроса

Микроорганизм, впервые описанный в 1909 г. К. Шагесом и выделенный в 1912 г. Ф. Деланое в отдельный вид *Pneumocystis carinii*, долгое время считали безвредным микроорганизмом. В 1942 г. была доказана его этиологическая роль в интерстициальной плазмоклеточной пневмонии, вспышки которой регистрировались у недоношенных новорожденных и у детей с иммунодефицитными состояниями. Большинство исследователей на основании ряда морфологических признаков (отсутствия в клеточной стенке эргостерола, неэффективности противогрибковых препаратов и, напротив, эффективности противопротозойных лекарственных средств) *Pneumocystis carinii* относили к простейшим. Однако в 80-е годы прошлого столетия на основании убедительных достижений молекулярной биологии была установлена гомология последовательностей генов 5S р РНК пневмоцист и зигомицет, которая свидетельствует о промежуточном положении пневмоцист в классификации грибов между фикомицетами и высшими грибами. Другими доказательствами принадлежности пневмоцист к царству грибов являются их биохимические и морфологические особенности (поверхностные гликопротеиды, строение клеточной стенки и др.).

4.2. Этиология и патогенез

Возбудитель пневмоцистоза широко распространен среди млекопитающих, как среди людей, так и среди различных животных: плохо вскармливаемых жеребят, свиней, коз, кошек, собак. Данные изучения

генотипичных и фенотипичных параметров указывают на факт видоспецифичности *Pneumocystis carinii.*

В 1994 г. было принято давать триноминальное латинское название микроорганизмам *Pneumocystis carinii*, выделенным от разных млекопитающих, включающее видовое название хозяина. **Возбудитель пневмоцистоза человека** назван ***Pneumocystis carinii formae specialis Spanish hominis,*** другое название этого паразита – ***Pneumocystis jiroveci*** – по фамилии чешского ученого-паразитолога Отто Йировица, впервые описавшего этот микроорганизм как причину легочного заболевания у человека.

Пневмоцистоз, как правило, протекает в виде острых респираторных заболеваний, обострений хронических бронхолегочных заболеваний, обструктивного бронхита, ларингита, а также по типу пневмоний с нарушениями газообмена (интерстициальных пневмоний). Пневмоцистная пневмония даже в фатальных случаях редко выходит за пределы легких, что связано с крайне ***низкой вирулентностью возбудителя.*** Однако на фоне нарушенного клеточного иммунитета пневмоцистоз может проявляться и в виде внелегочных поражений (надпочечников, щитовидной железы, печени, селезенки, желудочно-кишечного тракта, сердца, кожи), а также могут развиться отиты, мастоидиты и гаймориты пневмоцистной этиологии, что, впрочем, случается крайне редко. Патогенез внелегочной диссеминации неясен, предполагается лимфогенное и гематогенное распространение возбудителя.

Pneumocysti carinii/jiroveci – классический оппортунист, т. к. инфекция, вызванная этим возбудителем, при дефиците гуморального и клеточного иммунитета проявляет себя манифестно. Возможна реактивация латентной инфекции у больных со вторичными иммунодефицитами.

Приобретенный иммунитет не стойкий. Рецидивы пневмоцистной пневмонии отмечаются у 10 % детей и взрослых с иммунодефицитами, при СПИДе – у 25 %. Обследование одних и тех же больных при повторном заболевании методом ПЦР показало наличие нескольких разных генотипов возбудителя пневмоцистоза, что и подтвердило новое заражение этих больных.

Таким образом, доказано, что часто происходит свежее заражение отдельных лиц и наблюдаются вспышки пневмоцистных пневмоний в детских коллективах и внутрибольничные – среди взрослых.

Pneumocystis carinii/jiroveci – внеклеточный паразит, весь жизненный цикл которого происходит в альвеоле и включает четыре стадии:

- трофозоит;
- прециста;

• циста;

• спорозоит.

Размножение паразита сопровождается появлением большого числа трофозоитов – вегетативной *формы Pneumocystis carinii/jiroveci* диаметром 1—5 мкм, одноядерных с 2-слойной клеточной тонкой мембраной. С помощью филоподий они прикрепляются к эпителию легкого, выстланного альвеолоцитами 1-го порядка, чему способствуют фосфолипиды, мукополисахариды, апопротеины, сурфактант, содержащиеся в поверхностном эпителии альвеол, и пролиферируют. Затем трофозоит округляется, формирует утолщенную клеточную стенку и превращается в прециcту овальной формы размером 5 мкм, в которой иногда можно определить внутрицистные тельца. Далее прециста развивается в зрелую толстостенную 3-слойную цисту, наружный слой которой выявляется только при электронной микроскопии, при обычных методах окраски для световой микроскопии его выявить не удается. Изучение морфологии *Pneumocystis carinii/jiroveci* с помощью метода замораживания-скалывания показало, что ранняя прециста характеризуется наличием одного крупного ядра, скоплением вокруг него митохондрий и тонкой пелликулой, сходной с пелликулой трофозоитов. На следующей стадии прециста имеет 2—6 ядер, пелликула утолщается, а в поздней прецисте в цитоплазме вокруг ядер появляются мембраны. Диаметр цисты 7—8 мкм, внутри нее находится четное число внутрицистных телец – спорозоитов (чаще 8). Наличие пневмоцист с максимальным числом спорозоитов (величиной 1—3 мкм) свидетельствует об активации возбудителя. Формирование спорозоитов напоминает формирование аскоспор аскомицетов. Толстая стенка пневмоцисты содержит ряд гликопротеинов, из которых p 120 связывается с фибронектином, формируя фибронектиновый мостик, соединяющий *Pneumocystis carinii/jiroveci* с альвеолярным эпителием хозяина и макрофагами. Довольно часто приходится наблюдать внутриклеточно (в макрофагах) расположенные цисты.

Полный цикл развития *Pneumocystis carinii/jiroveci* протекает двумя фазами: сексуальной и асексуальной.

В сексуальной фазе в момент заражения зрелые цисты, попавшие в чувствительный организм, разрываются, высвобождая спорозоиты, часть из которых являются гаплоидами (т. е. содержат одинарный набор хромосом – $^1/_2$ от диплоидных). Они сливаются попарно, образуя трофозоиты, способные развиваться в прециcты и далее в цисты.

В асексуальной фазе трофозоиты, перетягиваясь, делятся на две клетки, и каждая из них развивается в пневмоцисту.

Пневмоцисты обладают выраженным тропизмом к легочной ткани (поражая при этом пневмоциты 1-го и 2-го порядков), который, возможно, обусловлен наличием какого-то особого фактора в альвеолах, необходимого возбудителю, например, потребностью в кислороде.

Заболевание развивается только на фоне иммунодефицитных состояний. Ведущую роль играют нарушения клеточного иммунитета.

Снижение Т-хелперов (СД4+ клеток) и увеличение содержания цитотоксических лимфоцитов, Т-супрессоров (СД8+) приводит к развитию пневмоцистной пневмонии, что было показано в экспериментах на мышах.

В практической медицине у ВИЧ-инфицированных больных снижение СД4+ $\geq$ 300 в 1 мл является основанием для проведения медикаментозной профилактики пневмоцистоза.

У больных пневмоцистозом отмечается местная или системная продукция антител, не обладающих протективным действием. Несмотря на то что первые исследования свидетельствовали о незначительной роли антител в патогенезе пневмоцистной пневмонии, авторы более поздних работ показали, что гуморальный иммунитет является достаточно важным звеном в защите от возбудителя этой инфекции. Кортикостероиды, применяемые в определенных случаях при лечении больных, опосредовано снижают фагоцитарную и цитолитическую активность альвеолярных макрофагов, повреждая Fc-рецептор на их мембране. Макрофаги переваривают, разрушают и убивают пневмоцисты, реализуя цитокиновый механизм и включая реактивные оксиданты. У недоношенных детей с белковой недостаточностью нарушается специфический синтез иммуноглобулинов и, как следствие, может развиться пневмоцистная пневмония. Инфекционный процесс, связанный с дефектом антителообразования, развивается, как правило, во втором полугодии 1-го года жизни ребенка после исчезновения из кроветворного русла материнских иммуноглобулинов. Приведенные данные свидетельствуют о роли гуморального иммунитета в патогенезе пневмоцистоза. В сыворотке периферической крови определяют специфические антитела классов IgG, IgM и IgA, при этом выявляют дефицит некоторых изотипов антипневмоцистных антител.

По гистологическим признакам течение пневмоцистной пневмонии можно разделить на три стадии:

• I стадия – начальная, характеризуется наличием цист и трофозоитов, прикрепленных к фибронектину альвеолярной стенки. Для этой

стадии характерно отсутствие воспаления стенок альвеол и клеточной инфильтрации, а также каких-либо клинических проявлений;

• II стадия – характеризуется десквамацией альвеолярного эпителия и увеличением количества цист внутри альвеолярных макрофагов. На этой стадии могут появиться первые клинические симптомы болезни;

• III стадия – финальная, представляет собой реактивный альвеолит с интенсивной десквамацией альвеолярного эпителия, вакуолизацией цитоплазмы альвеолярных макрофагов, моно- или плазмоцитарной интерстициальной инфильтрацией, большим количеством пневмоцист как в макрофагах, так и в просвете альвеол.

По мере прогрессирования процесса трофозоиты и детрит накапливаются в просвете альвеол. При этом резко снижается диффузия газов, развивается дыхательная недостаточность.

У ослабленных детей можно обнаружить интенсивный инфильтрат из плазматических клеток, что и легло в основу прежнего названия пневмоцистоза – интерстициальная плазмоклеточная пневмония.

4.3. Эпидемиология

Pneumocystis jiroveci широко распространен и выявляется повсеместно, однако наиболее часто пневмоцистную инфекцию диагностировали в США, Канаде, странах Западной Европы.

Непрерывность течения эпидемического процесса поддерживается взаимодействием трех факторов: источника инфекции, механизма передачи инфекции и восприимчивости населения.

Источником инвазии является больной или носитель этого микроорганизма, о чем свидетельствуют следующие данные:

• имеются сообщения о семейных вспышках пневмоцистной пневмонии, эпидемических вспышках в пределах одного отделения;

• в воздухе помещений, где находятся больные пневмоцистной пневмонией, определяется ДНК *P. jiroveci*;

• титры антипневмоцистных антител значительно выше у медицинских работников, контактирующих с больными пневмоцистной пневмонией.

Среди здорового населения до 10 % являются носителями пневмоцист.

Механизм передачи пневмоцистоза – аспирационный, а основными путями передачи являются воздушно-капельный, воздушно-пылевой, аэрогенный и ингаляционный.

Входными воротами возбудителя служат дыхательные пути.

Фактор передачи инфекции – мокрота, слизь верхних дыхательных путей.

Возбудитель может неопределенное время находиться на эпителии зева, дыхательных путей больных и здоровых носителей.

В семейных очагах, где источником инфекции являлись родители, их ослабленные дети подвергались инфицированию и заболевали пневмоцистными пневмониями. Описаны внутрибольничные заражения детей в отделениях недоношенных, новорождённых в детских больницах или в домах ребенка от медицинского персонала, являющегося носителями пневмоцист. Особенностью вспышек являются: растянутость во времени, вовлечение в эпидемический процесс до 60—80 % детей, медицинского персонала, преобладание стертых форм типа ОРЗ.

Возникновению внутрибольничных вспышек пневмоцистоза способствует перевод детей с явлениями интерстициальной пневмонии без установленного этиологического диагноза из отделений новорождённых в общие палаты больниц. Распространение пневмоцистной инфекции также может быть связано с нарушением противоэпидемического режима в стационарах; нарушением цикличности заполнения палат и их переуплотнением. Наиболее часто заболевают дети в возрасте 7—20 дней в период выраженной физиологической гипогаммаглобулинемии. К факторам риска возникновения заболевания в больнице относят дефицит полноценного белкового питания. Другой фактор риска, названный авторами «госпитализм», включает продолжительное лечение антибиотиками и кортикостероидами, дефекты питания и продолжительные контакты с другими больными.

Исследования проб атмосферного воздуха стационаров различного профиля и смывов с медицинского оборудования с помощью разработанной на основе ПЦР методики выявления ДНК *Pneumocystis jiroveci* в биологических и клинических материалах показали, что ДНК пневмоцист сохраняется при комнатной температуре в течение 12 дней, а также сохраняется и после 2-часового УФ-облучения. После обработки исследуемых поверхностей 0,1 %-м раствором хлорамина с последующим УФ-облучением в течение 30 мин результаты ПЦР были отрицательными.

Обследование медицинского персонала противотуберкулезного стационара, работающего с ВИЧ-инфицированными больными, у которых маркеры острой *Pneumocystis jiroveci* инфекции выявлялись у 46 %, показало, что они также вовлечены в эпидемический процесс и их инфицированность этим микроорганизмом достигает довольно высокого

уровня. Маркеры острой пневмоцистной инфекции обнаружены у 34,3 % медработников. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что медицинский персонал может инфицироваться от больных и, в свою очередь, может являться источником пневмоцистной инфекции.

На основании данных сероэпидемиологических исследований показана зависимость частоты инфицирования детей различных групп от условий жизни. Наибольшее число инфицированных *Pneumocystis jiroveci* (77,6 %) было выявлено среди детей из домов ребенка; среди детей, посещающих дошкольные учреждения, инфицировано было 67,5 %. При этом, только 41,3 % из детей, не посещающих детские учреждения, имели антитела к *Pneumocystis jiroveci*. Среди детей из домов ребенка был наибольший процент детей с антителами в высоких титрах (43,4 %); у детей из дошкольных учреждений высокие титры антител к *Pneumocystis carinii/jiroveci* наблюдались у 18,8 %, тогда как у детей, не посещающих детские учреждения, – всего у 6,0 %. Статистические данные достоверны.

В эксклюзивном исследовании из плаценты погибшего плода человека были выделены пневмоцисты, что дало основание предположить трансплацентарную передачу микроорганизма.

Большое значение в развитии инфекции имеет ***активация латентной*** пневмоцистной инфекции на фоне иммунодефицита.

Изучение сезонных проявлений пневмоцистоза на протяжении 15 лет с 1994 по 2008 г. показало, что в отличие от других инфекций, передающихся воздушно-капельным и воздушно-пылевым путями, имеющих пик заболеваемости в зимне-весенний период, достоверно наибольшее число больных пневмониями и бронхолегочными заболеваниями пневмоцистной этиологии приходится на август и сентябрь.

Изучение сезонных заболеваний этой инфекцией у детей показало, что наибольшее количество случаев приходится на август и сентябрь. Видимо, это связано с возвращением детей после летнего отдыха в организованные детские коллективы.

Изучение сезонных проявлений пневмоцистоза среди взрослого населения показало практически равномерное распределение заболеваний этой инфекцией по месяцам в течение года. Выявленная закономерность, вероятно, может объясняться тем, что пневмоцистоз у взрослых развивается на фоне иммунодепрессии, что абсолютно не связано со временем года. Соотношение манифестных и бессимптомных форм в различных возрастных группах колеблется в больших пределах.

Группами риска в отношении заражения пневмоцистозом являются:

- дети недоношенные, ослабленные новорождённые и дети раннего возраста с гипогаммаглобулинемией, гипотрофией и рахитом;
- дети из домов ребенка;
- пожилые люди из домов престарелых;
- больные лейкозом, онкологические больные, реципиенты органов, получающие иммунодепрессанты;
- больные туберкулезом;
- больные цитомегалией и другими вирусными инфекциями;
- ВИЧ-инфицированные;
- больные, перенесшие массивную кровопотерю;
- больные, длительно получающие стероидную терапию;
- пациенты с лучевой болезнью.

Для изучения распространенности *Pneumocystis jiroveci* в России и странах СНГ было проведено обследование 1 550 здоровых лиц. На основании определения уровней антител класса IgG было выявлено широкое распространение *Pneumocystis jiroveci* на всех изученных территориях. Уровень инфицированности в группах взрослого населения составлял в г. Душанбе 45,0 %, в г. Йошкар-Оле – 73,0 %, в г. Москве – 75,0 %, в г. Вильнюсе – 84,0 %, в г. Гомеле – 88,5 %.

Исследование 650 сывороток крови практически здоровых взрослых лиц, проживающих в различных городах Республики Армения (2005), выявило, что средний показатель наличия антител класса IgG составил 68,9 % и колебался от 53,2 до 87,7 %; наивысшие показатели наблюдались в возрастных группах 16—19 лет, 70 лет и старше.

В Литве были обследованы дети с различными патологическими состояниями (305 человек), 49,2 % из них оказались серопозитивными. Наибольший процент антител был выявлен среди недоношенных детей – 79 %, у детей с дерматитом – 76 % и в группе с бронхолегочныии заболеваниями – 54,8 %. Обследование детей г. Вильнюса показало наличие анти-*Pneumocystis jiroveci* у 35 % и только у 2 % были обнаружены антитела в высоких титрах, тогда как у детей г. Гомеля у 89 % были выявлены антитела *Pneumocystis jiroveci*, при этом высокие титры были определены у 41 %. Мы считаем нужным привести эти данные, т. к. они были получены через пять лет после Чернобыльской аварии и, на наш взгляд, могут иллюстрировать ***влияние радиации на активацию пневмоцистной инфекции.***

Тем не менее дети из относительно благополучных регионов представляют собой группу риска в отношении этой инфекции. Острые рес-

пираторные инфекции занимают ведущее место в инфекционной патологии детского возраста. Особого внимания требуют дети с острыми повторными заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей, характеризующимися частотой течения, сложностями лечения и реабилитации. По данным Е. П. Ковалевой и ряда зарубежных авторов, больные пневмоцистозом чаще встречаются среди детей раннего возраста. Среди недоношенных детей смертность от пневмоцистной пневмонии может составлять 50 %. Наши исследования материалов (мокроты) от 176 часто болеющих детей в возрасте от 2 месяцев до 14 лет методами НРИФ и ПЦР выявили антиген *Pneumocystis jiroveci* и ДНК этого возбудителя у 2,85 % обследованных, что подтвердило диагноз «пневмоцистоз» у детей при отсутствии клинических проявлений этого заболевания.

Дальнейшие обследования детей и взрослых с заболеваниями респираторного тракта показали высокую пораженность этих контингентов пневмоцистной инфекцией. Из 443 детей у 79 (17,0 %) были выявлены антитела класса IgM, свидетельствующие об острой инфекции, при этом в мокроте и бронхоальвеолярном лаваже были обнаружены цисты и трофозоиты у 27 (6,1 %) обследованных. Среди 404 взрослых эти показатели были незначительно выше. Антитела класса IgM – у 93 (23,0 %) человек, а возбудитель в мокроте и лаваже – у 24 (5,9 %). Таким образом, показано наличие острой пневмоцистной инфекции у 23,1 % детей и у 28,9 % взрослых с респираторной симптоматикой.

Из анализа мировой литературы, проведенного Hughes W.T., следует, что среди недоношенных новорождённых больные пневмоцистной пневмонией составляют 68,1 % от всех заболевших, среди больных лейкемией – 12,3 %, другими злокачественными опухолями – 7,3 %. При трансплантации органов пневмоцистоз был диагностирован у 3,6 %, при первичной иммунной недостаточности – у 2,0 %, при коллагенозах – у 0,6 %, при нарушениях питания – у 0,3 %. В среднем заболеваемость пневмоцистной пневмонией у взрослых, страдающих различными нарушениями иммунитета, составляет 22,7 %.

Пневмоцистоз у лиц с иммунодефицитными состояниями различной природы

Пневмоцистоз у ВИЧ-инфицированных и больных СПИД

В России на 31.10.2009 официально зарегистрировано 516 167 инфицированных ВИЧ. Однако, по оценкам международных экспертов, их количество превышает данные официальной статистики в 5—10 раз.

Пневмоцистоз – это ведущая СПИД-ассоциированная инфекция. ¾ всех случаев пневмоцистных пневмоний приходится на долю больных СПИД.

Пневмоцистная пневмония была основным сопутствующим заболеванием у ВИЧ-инфицированных. Изучение ВИЧ-инфекции, как нового инфекционного заболевания, началось с того, что в 1981 г. в г. Лос-Анжелесе были диагностированы 5 случаев пневмоцистных пневмоний в сочетании с саркомой Капоши у молодых и ранее здоровых мужчин-гомосексуалистов. Позже паразитологическими методами исследований был подтвержден пневмоцистоз у 60 % взрослых, больных СПИД, и у 70 % детей. Сочетание ВИЧ-инфекции и пневмоцистоза резко ухудшает течение основного заболевания. У больных СПИД при отсутствии лечения пневмоцистная пневмония всегда приводит к летальному исходу. При поздней диагностике летальность при первичном заболевании составляет около 40 %, своевременно начатое лечение пневмоцистоза позволяет снизить летальность до 25 %. Тем не менее через несколько месяцев возможны рецидивы (от 10 до 30 %).

Наши исследования, проведенные в 2001—2002 гг. совместно с сотрудниками ФГУ Центрального НИИ эпидемиологии и ИКБ № 2 г. Москвы (Т. Н. Ермак и др.), сывороток крови больных с диагнозом «ВИЧ-инфекция», у которых развилась острая пневмония, показали, что 61 % взрослых серопозитивны в отношении *Pneumocystis jiroveci* и 29,8 % из них имеют антитела класса IgM, свидетельствующие об острой инфекции; среди детей обнаружено 52,3 %, обладающих анти-*Pneumocystis jiroveci*, у 26,7 % из них были выявлены антитела класса IgM. Результаты наших исследований позволили сделать вывод, что этиологическим агентом, вызвавшим острые пневмонии у серопозитивных к *Pneumocystis jiroveci* ВИЧ-инфицированных пациентов, являлись пневмоцисты.

Недавние исследования 483 образцов клинического материала от 360 ВИЧ-инфицированных методом ПЦР, проведенные сотрудниками ФГУ Центрального НИИ эпидемиологии, подтвердили клинический диагноз «пневмоцистная пневмония» в 34 % случаев.

В исследованиях, проведенных украинскими учеными (2004 г.), была изучена распространенность *Pneumocystis jiroveci* среди больных с неспецифической патологией легких в условиях Украины. Пневмоцистоз регистрировался у 54 % ВИЧ-инфицированных лиц с патологией органов дыхания и у 56 % не инфицированных ВИЧ, но с неспецифическими заболеваниями легких.

Зараженность пневмоцистной инфекцией у ВИЧ-негативных с неспецифическими заболеваниями легких не зависит от пола и возраста обследованных. Она повышается в холодный сезон года, при прожива-

нии в северных регионах Украины, при хронизации патологии в дыхательных органах, а также при наличии в анамнезе у больных производственной вредности и привычки курить. Этими учеными также отмечено, что повышение уровня зараженности *Pneumocystis jiroveci* ВИЧ-инфицированных больных и числа выделяемых ими цист в мокроте коррелирует со снижением уровня СД4+ в крови.

Если в первых сообщениях о СПИД указывалось на пневмоцистоз как на ведущую СПИД-ассоциированную инфекцию, то в настоящее время, помимо пневмоцистоза, токсоплазмоза, цитомегаловирусной инфекции, туберкулез в 42 % является причиной смерти больных ВИЧ-инфекцией. Нужно отметить, что заболевание туберкулезом способно вызвать иммунодепрессию, поэтому мы решили выяснить распространение пневмоцистной инфекции среди этой категории больных. Были обследованы две группы: 125 человек с диагнозом ВИЧ-инфекция стадия 3Б и различные формы туберкулеза и 95 человек с различными формами туберкулеза, но без ВИЧ.

Анализ структуры выявленных маркеров пневмоцистной инфекции у ВИЧ-инфицированных на стадии вторичных заболеваний в зависимости от формы туберкулеза показал, что при диссеминированных и генерализованных формах клинически пневмоцистоз проявляется реже, чем при ограниченных формах. Тем не менее обращает на себя внимание тот факт, что при стабилизации процесса диссиминированного и генерализованного туберкулеза пневмоцистная инфекция протекает манифестно. Лабораторные исследования показали, что высокий процент (61,9) больных с маркерами острой и недавно перенесенной пневмоцистной инфекции был выявлен у ВИЧ-инфицированных с ограниченными формами туберкулеза.

Среди больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции 44,8 % имели маркеры острой и недавно перенесенной пневмоцистной инфекции, при этом у лиц с генерализованным туберкулезом маркеры острой инфекции не превышали 34,4 %, тогда как у больных инфильтративным туберкулезом они составили 56,3 %.

Таким образом, было показано, что пневмоцистоз как оппортунистическая инфекция актуален как при СПИД, так и при туберкулезе.

Результаты наших исследований согласуются с результатами американских ученых (2000 г.), показавших высокий (89 %) уровень смешанного инфицирования возбудителями туберкулеза и пневмоцистоза.

Пневмоцистная инфекция у больных с заболеваниями системы крови и гемобластозами.

Пневмоцистная пневмония является частым осложнением у больных гемобластозами (49 %) и реже у больных солидными опухолями (4 %), что объясняется двумя существенными факторами, связанными с нарушениями иммунитета. С одной стороны, для лимфопролиферативных заболеваний характерно нарушение Т-лимфоцитарного звена иммунитета, а с другой стороны, применение ряда иммуносупрессивных препаратов снижает число Т-хелперов. К таким препаратам, прежде всего, относятся глюкокортикостероиды, подавляющие воспалительный ответ организма, фагоцитоз альвеолярных макрофагов и выработку антител к *Pneumocystis jiroveci*, также они уменьшают число Т-хелперов. Использование флюдорабина, подавляющего Т-лимфоциты и, в частности, СД4+, часто приводит к осложнению основного процесса пневмоцистной пневмонии.

Применение иммуносупрессивной терапии после трансплантации органов также приводит к развитию пневмоцистной пневмонии как вторичного заболевания.

В нашем исследовании, проведенном ранее совместно с сотрудниками Гематологического научного центра РАМН (проф. Галстян Г. М. и др.), 27 больных с заболеваниями системы крови, осложненными острой дыхательной недостаточностью (22 человека) и неясными поражениями легких (5 человек), было показано, что клиническая и рентгенологическая картина пневмоцистной пневмонии неспецифична. Диагноз установили на основании исследования бронхоальвеолярного лаважа, биоптатов легкого (на наличие антигенов *P. jiroveci*) и сыворотки крови (на наличие анти-*P. jiroveci* кл. IgG и IgM). Пневмоцистная пневмония была диагностирована у 8 из 27 больных.

С октября 1997 г. в отделении реанимации ГНЦ РАМН исследование на пневмоцистоз было включено в план обязательного обследования больных с острой дыхательной недостаточностью, а также больных с длительной лихорадкой, у которых имелась картина неясного поражения легких.

В 2006—2008 гг. нами совместно с сотрудниками ГУ ГНЦ РАМН и ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН было проведено обследование 450 пациентов с различными гематологическими диагнозами с подозрением на пневмоцистную пневмонию. Исследовали бронхоальвеолярный лаваж (на антигены *P. jiroveci*) и сыворотку крови (на наличие анти-*P. jiroveci* кл. IgG и IgM).

Проведенное исследование выявило острую пневмоцистную инфекцию практически у трети обследованных пациентов. У лиц с миеломной болезнью маркеры острой инфекции были зарегистрированы у 43,3 % больных; 35,6 % – у больных лимфомой. У больных острым лейкозом и анемией диагноз пневмоцистоз был поставлен в 34,3 и 33,3 % случаев соответственно.

Обследование 45 детей из Морозовской детской клинической больницы с диагнозом иммунная нейтропения показало, что маркеры острой инфекции пневмоцистоза были выявлены у 33,3 %.

Приведенные данные еще раз подтверждают уязвимость гематологических больных (взрослых и детей) этим активным в отношении иммунодепрессированных лиц оппортунистом.

4.4. Клиническая картина

Продолжительность инкубационного периода минимум 8—10 дней, максимум 2—5 недель. Начало заболевания похоже на проявление банальной инфекции дыхательных путей, что затрудняет своевременное распознавание пневмоцистоза.

Пневмоцистоз у детей развивается обычно на 4—6 месяце жизни, когда иммунная система новорождённого еще полностью не сформировалась. Наиболее подвержены этому заболеванию недоношенные, больные рахитом, с гипотрофией и поражениями ЦНС.

У детей раннего возраста пневмоцистоз протекает как классическая интерстициальная пневмония с четкими стадиями патологических процессов.

На основании морфологических изменений при манифестном течении заболевания выделяют три стадии пораженного легкого:

- отечная (7—10 дней);
- ателектатическая (до 4 недель);
- эмфизематозная (ее продолжительность вариабельна).

Заболевание начинается постепенно.

На первой стадии симптомы поражения легких выражены незначительно. На первый план выступают явления интоксикации – снижается аппетит, прекращается нарастание массы тела, вялость, бледность и цианоз носогубного треугольника, легкое покашливание. Нормальная в начале заболевания температура сменяется субфебрильной. В легких появляются непостоянные мелко- и среднепузырчатые хрипы. Возникает типичное вздутие передневерхних отделов грудной клетки, тимпанический оттенок при перкуссии, особенно в межреберном пространстве.

Дыхание учащается до 50—70 в минуту, становится поверхностным, иногда бывает покашливание.

Во второй ателектатической стадии заболевания выражены симптомы, типичные для интерстициальной пневмонии: подъем температуры до фебрильной (≥ 39°), резкая одышка, учащенное дыхание до 80—100 в минуту, соотношение пульса и дыхания нередко 1 : 1. В этой стадии появляется навязчивый лающий коклюшеобразный ночной кашель, который сопровождается выделением характерной вязкой, а позже и пенистой мокроты. Постоянный цианоз. Далее происходит нарастание расширения грудной клетки, значительное увеличение межреберных пространств, диафрагма опущена. Выслушивается жесткое, местами ослабленное дыхание, иногда отмечаются мелко- и среднепузырчатые хрипы. Поражения столь массивны, что могут возникать явления легочно-сердечной недостаточности, а в дальнейшем закончиться пневмотораксом.

В третьей, эмфизематозной стадии состояние улучшается, уменьшается одышка, урежается дыхание, менее выражено вздутие грудной клетки, но длительно сохраняется коробочный звук при перкуссии.

У грудных детей пневмоцистоз может протекать по типу ларингита, обструктивного бронхита или бронхиолита, у детей старше года – как астматический бронхит. В ряде случаев наступает летальный исход при клинической картине отека легких.

У более старших детей стадии заболевания стерты и пневмоцистоз в ряде случаев протекает без пневмонии, часто как хронический бронхолегочный процесс.

У взрослых пневмоцистная пневмония развивается у лиц с вторичным иммунодефицитом, но в отдельных случаях и без явных признаков иммунодефицита. Инкубационный период краткий – от 2 до 5 суток, начало – острое. Пневмоцистная пневмония может развиться у больных, получающих иммуносупрессивную терапию (кортикостероиды). При медикаментозной иммуносупрессии это заболевание проявляется на фоне снижения дозы кортикостероидов. Продромальный период обычно продолжается 1—2 недели. Постепенно температура становится субфебрильной, возникает умеренная одышка при физической нагрузке, усиливается сухой кашель, продуктивный бывает редко. Характерен цианоз, раздувание крыльев носа, тахикардия; могут нарастать приступы сердечно-сосудистой недостаточности. Боли в грудной клетке и плевральные боли возникают нечасто по передней поверхности грудной клетки – ноющего характера, усиливающиеся при дыхании.

Пневмоцистная пневмония при СПИД, как правило, характеризуется вялым хроническим процессом. Первоначально аускультативная симптоматика не выявляется. К летальному исходу приводит дыхательная недостаточность, связанная с резким нарушением вентиляции легких и газообмена. Возможны также абсцессы, спонтанный пневмоторакс и экссудативный плеврит.

Рентгенологическая картина.

В начале (I стадия) заболевания рентгенологически пневмоцистная пневмония может выявляться у 60 % больных. У больных СПИД рентгенологическая картина появляется значительно отсроченно от начала заболевания. Даже при явной клинике пневмоцистной пневмонии у больных после трансплантации костного мозга рентгенологическая картина может быть нормальной в 15 % случаев, а у 58 % наблюдаются билатеральные инфильтраты. На мысль, что пневмония может быть пневмоцистной, наводит сочетание дыхательной недостаточности с неизмененной рентгенологической картиной. Однако последующие исследования выявляют в прикорневых отделах легких облаковидное понижение прозрачности и усиление интерстициального рисунка. Далее отмечают мелкоочаговые тени, лежащие в обоих полях симметрично, напоминая крылья бабочки.

В разгаре заболевания (II стадия) в легких появляются обильные очаговые тени, местами сливающиеся в крупные участки уплотнения, перемежающиеся участками вздутия.

Структура легкого становится матовой («ватной»), т. е. по рисунку напоминает тонкий, неравномерно растянутый слой ваты с более или менее плотными участками. Это же понижение прозрачности может выявляться и при рентгенокомпьютерной томографии. У 75 % больных СПИДом определяются диффузные интерстициальные инфильтраты.

III стадия характеризуется наличием лобулярных вздутий, расположенных субплеврально, которые могут привести к их разрыву с образованием сухого серповидного пневмоторакса при неполном спадании легкого, т. к. патологические элементы, заполняющие альвеолярную и бронхиальную системы, препятствуют этому. В результате увеличения общего объема легких диафрагма опущена, иногда даже уплощена.

При клиническом обследовании пациента выявляют следующие изменения лабораторных показателей:

- гипохромную анемию;
- гиперлейкоцитоз до 20—50 × 10^9/л;
- эозинофилия достигает 14—24 %;
- СОЭ ≥ 50 мм/ч;

• ЛДГ > 250 и более (до 700—800 МЕ/л);

• артериальная гипоксемия (PaO > 80 мм рт. ст. и ниже) характерна для 80 % больных пневмоцистозом;

• увеличение альвеолярно-артериального градиента ((А-а)ДО) характерно для 80 % больных пневмоцистозом;

• уменьшение Т-хелперов (СД4+) > 200 кл/мл^3.

Еще до недавнего времени считалось, что увеличение суммарной активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) > 250 и более (до 700—800 МЕ/л), при норме 150—210 МЕ/л говорит об активизации процесса пневмоцистной пневмонии. Работы последних лет показали, что повышенный уровень ЛДГ не является строго специфичным для *Pneumocystis jiroveci*-инфекции, т. к. выявляется у 60 % больных пневмониями и указывает на паренхиматозное поражение легких.

Патолого-анатомическая картина, как макроскопическая, так и микроскопическая, довольно типичная.

Макроскопически – легкие увеличены, тяжелые, плотные на ощупь, бледно-фиолетового цвета. Ткань легких мясистая, легко разрывается, на разрезе серовато-синюшная, мраморного рисунка. При надавливании из легких вытекает пенистая кровянисто-серозная жидкость.

При микроскопическом исследовании в просвете альвеол и терминальных бронхиол, особенно в пенисто-ячеистых массах, обнаруживается большое количество пневмоцист. В альвеолах, вокруг конгломератов паразита лежат макрофаги, нейтрофильные лейкоциты. Часто наблюдаются макрофаги, в которых лежат пневмоцисты.

5. Лабораторная диагностика

Для диагностики пневмоцистоза необходимо использовать комплекс лабораторных методов исследования, включающий паразитологический и иммунологические тесты (табл. 1).

Таблица 1

Диагностика пневмоцистной инфекции

Цель исследования	*Pneumocystis jiroveci*	
	Методы исследования	Материал исследования
Определение антител класса IgG	ИФА, НРИФ	Сыворотка крови
Определение антител класса IgM	ИФА, НРИФ	Сыворотка крови
Определение возбудителя, антигенов и ДНК	1. Морфология 2. НРИФ 3. ПЦР	Мокрота, бронхоальвеолярный лаваж, биоптат

5.1. Правила сбора клинического (секционного) материала для паразитологического и иммунологических исследований

5.1.1. **Для патолого-анатомического исследования** в течение первых суток после гибели больного производят взятие фрагментов легочной ткани, включающей альвеолы, в стерильные одноразовые флаконы стерильными инструментами. Работу проводят с соблюдением противоэпидемического режима согласно СП 1.3.1285—03 «Безопасность работы с микроорганизмами I—II групп патогенности (опасности)». Из полученных материалов приготавливают мазки-отпечатки легкого или мазки из пенистого содержимого альвеол.

5.1.2. **При жизни** легочную ткань получают при проведении ***трансбронхиальной биопсии*** при фибробронхоскопии, что позволяет выявить пневмоцисты в 66—98 %, однако этот метод получения материала *показан далеко не всем больным*. У больных, которым по той или иной причине противопоказано проведение трансбронхиальной биопсии при прогрессирующем течении заболевания, возможно получение диагностического материала с помощью чрезкожной интраторакальной аспирации. Метод открытой биопсии легкого дает наилучшие (100 %) результаты и приравнивается по результату к хирургическому вмешательству, при этом получается достаточно большой объем материала для исследования и ложноотрицательный результат полностью исключается.

5.1.3. *В клиниках* исследуют ***бронхоальвеолярный лаваж*** для выявления цист и трофозоитов. С помощью фибробронхоскопа блокируют один из дистальных бронхов и вводят в него порциями по 20 мл физиологического раствора, общее количество которого составляет 100—200 мл, с последующей эвакуацией. Специалисты считают этот метод простым и безопасным.

5.1.4. Более *простым методом* получения материала для выделения пневмоцист является получение ***индуцированной мокроты***. Через ультразвуковой распылитель делается ингаляция 3 %-м раствором хлорида натрия и собирается мокрота в стерильную чашку. Если мокрота легко отделяется, ее надо собирать несколько раз в течение суток в одну посуду, сохраняя до исследования при t 4 °С.

5.1.5. Для получения материала *от детей раннего возраста* можно использовать ***прямую ларингоскопию*** без медикаментозной подготовки или метод воспроизведения кашлевого рефлекса путем надавливания на корень языка. Слизь при этом забирается тампоном.

Из полученного материала готовят мазки для дальнейшего исследования.

Лаважную жидкость центрифугируют при 1,5 тыс. об./мин, разводя фосфатным буфером до нужной концентрации, и готовят мазки.

Мокроту для разжижения обрабатывают муколитическим раствором спутолизина (дитиотреитол), нейтрализуют фосфатным буфером, инкубируя 3 мин, центрифугируют при 1,5 тыс. об./мин и готовят мазки.

Все перечисленные материалы исследуют как паразитологическими методами с целью выявления всех форм пневмоцист, так и иммунологическими на наличие антигенов *Pneumocystis jiroveci*.

5.1.6. Для иммунологического исследования сыворотки взятие крови производят из вены. Кровь центифугируют при 1 500 об./мин 10 мин и отсасывают сыворотку, которую можно сохранять при t 4—6 °С в течение недели или в замороженном состоянии при –20 °С достаточно долго. Исследуют антитела в НРИФ и ИФА.

5.2. ***Паразитологический метод*** основан на прямом морфологическом выявлении пневмоцист в биологическом материале (легочной ткани, бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ), индуцированной мокроте (ИМ).

Для ***окраски паразитологических препаратов*** с целью выявления *Pneumocystis jiroveci* используют классические методы: импрегнация метенамин-серебряным нитратом по Гомори, окраска толуидиновым синим, гематоксилином и эозином, по Граму и раствором Шиффа, а также методом Романовского-Гимза.

Диагноз «пневмоцистоз» основывается на выявлении паразитов характерных размеров и формы (цисты, прецисты и трофозоиты) или по характерной эозинофильной пене (окраска гематоксилином и эозином), внутри которой лежат цисты.

При серебрении по Гомори полисахариды стенки цисты окрашиваются скоплением осадка серебра и создается впечатление, что она нарисована черной тушью, трофозоиты при этом не окрашиваются.

Толуидиновый синий также окрашивает стенку цисты, но в пурпурно-фиолетовый цвет. Окраске по Граму и реактивом Шиффа подвергаются как цисты, так и трофозоиты.

Наиболее универсальным для выявления цист, трофозоитов и спорозоитов является метод Романовского-Гимза. Характерным и диагностическим является обнаружение розовых цист, оболочка которых при работе микровинтом микроскопа имеет вид прозрачного кольца, а внутри лежат от 4 до 8 красно-фиолетовых включений. Наличие большого количества трофозоитов говорит об активации инфекционного процесса.

Витальная окраска нейтральным красным также позволяет выявить возбудителя в активной фазе.

Все перечисленные методы окраски требуют высокой квалификации исследователя для точной идентификации *Pneumocystis jiroveci*; к тому же эти методы служат лишь для индикации и большинство из них направлены на общие грибные полисахариды оболочки цист.

5.3. Молекулярная диагностика пневмоцистоза

В настоящее время лицензированных молекулярно-генетических тест-систем для диагностики пневмоцистоза пока нет.

Американским исследователям (T. K. Jensen, M. Boye, V. Bille-Hansen, 2001) удалось применить гибридизацию *in situ* в целях выявления *Pneumocystis carinii* в легких крыс и человека с использованием биотинимерованных олигонуклеотидных зондов, нацеленных на рибосомальную РНК (rRNA), а также в легких человека и хорьков путем флуоресцентной гибридизации *in situ*, нацеленной на специфические малые подгруппы рРНК генов.

В ряде работ показано определение пневмоцист методом ПЦР путем амплификации ДНК паразита с праймерами, специфичными для митохондриальной рРНК, в серии конечных разведений исследуемых материалов. Исследуемые образцы подвергали перевариванию протеинкиназой К в течение 2 ч при 56 °С, экстрагировали фенол-хлороформом, разбавляли и амплифицировали с pAZ102E и Н. Затем проводили электрофорез продуктов ПЦР в 2 % агарозном геле и окрашивали этидиумбромидом. ДНК экстрагировали из исследуемого материала, серийно разбавляли до разведения 1 : 20 000. Хотя этот метод не стандартизирован, но его результаты хорошо согласовывались с результатами, полученными другими методами.

5.4. Иммунологические методы выявления маркеров пневмоцистоза

Иммунофлюоресцентные методы для выявления цист и трофозоитов основаны как на использовании моноклональных, так и поликлональных антител. Мышиные моноклональные антитела могут быть получены против цист или против трофозоитов, также против отдельных антигенов *Pneumocystis jiroveci/carinii*. В настоящее время только две фирмы в Европе выпускают тест-системы для диагностики пневмоцистоза:

- Германия выпускает тест-системы РИФ на основе моноклональных антител для выявления пневмоцист в мазках из мокроты и бронхоальвеолярных смывов.
- Франция выпускает тест-системы ИФА для определения антител к *Pneumocystis jiroveci* в сыворотке крови.

В России производят «ПневмоцистоФлюоАГдиагностику» (регистрационное удостоверение № ФСР 2009/ 06120) – набор реагентов предназначен для проведения непрямой реакции флюоресценции для выявления всех форм пневмоцист (цист, прецист и трофозоитов) в мазках, приготовленных из мокроты, бронхоальвеолярного лаважа.

Иммунологические методы, выявляющие специфические антитела классов IgG и IgM (НРИФ и ИФА), также играют значительную роль в диагностике пневмоцистоза, особенно при эпидемиологических исследованиях или при диагностике, когда у больного невозможно взять лаважную жидкость или мокроту. Антитела класса G среди здорового населения выявляют достаточно часто (60—80 %). *Наличие анамнестических анти-Pneumocystis jiroveci класса IgG говорит о встрече с этим инфекционным агентом в прошлом в течение жизни.* Исследование антител должно происходить в динамике при обязательном титровании сыворотки. *Выявление 4-кратного нарастания IgG и/или определение антител IgM против Pneumocystis jiroveci говорит об остром инфекционном процессе, вызванном этим возбудителем. Обнаружение антител к пневмоцисте у детей раннего возраста (до 1 года) имеет диагностическое значение.*

Набор реагентов «ПневмоцистоСтрип» (регистрационное удостоверение № ФСР 2009/0619) предназначен для выявления антител к антигену *Pneumocystis carinii* в сыворотках крови больных детей и взрослых с подозрением на пневмоцистоз и у здоровых при проведении эпидемиологических исследований. Этот набор основан на непрямом иммуноферментном анализе на твердой фазе с использованием пероксидазы хрена в качестве маркерного фермента.

Применение комплекса диагностических методов позволяет проводить своевременную качественную прижизненную диагностику, за которой должна последовать адекватная терапия.

На основании анализа контингентов, входящих в группы риска в отношении пневмоцистоза, и методов диагностики, применяемых в наших исследованиях, был разработан предлагаемый алгоритм лабораторной диагностики пневмоцистоза (рис. 1).

Алгоритм лабораторной диагностики пневмоцистоза

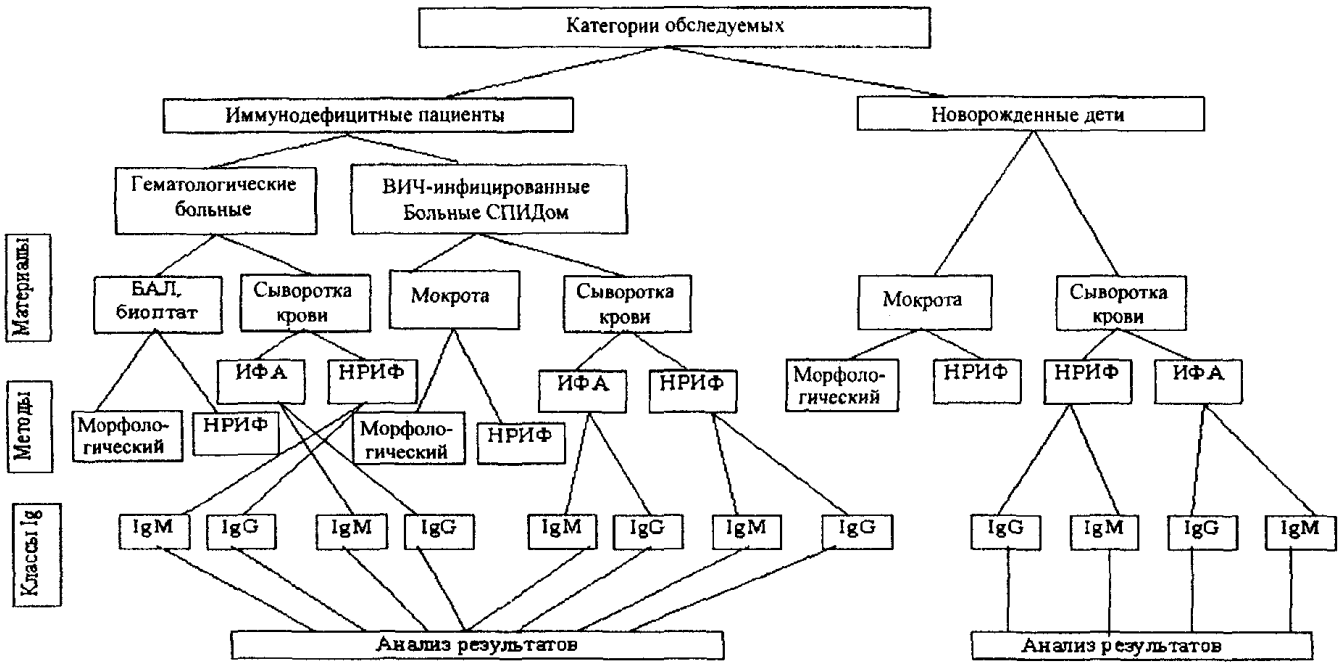


Рис. 1

6. Профилактика и лечение пневмоцистоза

6.1. Профилактика

Профилактика пневмоцистоза может быть разделена на санитарно-эпидемиологическую и медикаментозную.

Учитывая широкую распространенность этого возбудителя и высокий процент носителей среди взрослого населения, необходимо проводить обследования по эпидемиологическим показаниям медицинского персонала детских учреждений, больниц, онкологических и гематологических центров, центров трансплантации и сердечно-сосудистой хирургии на носительство *Pneumocystis jiroveci*, чтобы исключить внутрибольничную инфекцию.

Полноценное питание уменьшает риск заболевания пневмоцистозом. Как уже говорилось, важность белкового питания нами показана на модели мини-свиней. Румынскими учеными показано, что в 90 % подтвержденных случаев пневмоцистоза белковое недоедание является самым тяжелым фактором риска при заболевании детей раннего возраста.

Медикаментозная профилактика пневмоцистной пневмонии делится на первичную и вторичную.

Первичная профилактика должна предотвратить пневмоцистоз у еще не болевших людей. Основной критерий для начала профилактики – снижение числа СД4+ лимфоцитов ниже 200. Тем не менее до сих пор нет единого мнения когда начинать первичную профилактику.

Вторичная профилактика проводится в целях предупреждения повторного заболевания пневмоцистной пневмонией и подразумевает постоянный прием Бисептола 480 в профилактической дозе препарата после первичного эпизода заболевания.

Ориентиром для начала медикаментозной профилактики пневмоцистоза у больных СПИД, гемобластозами или при трансплантации органов служит уровень СД4+ ниже 300 в мл^3, также увеличение альвеолярно-артериального кислородного градиента (А-а > 25 мм рт. ст.). При этом нужно учитывать, что у больного не развивается пневмоцистная пневмония пока он принимает лекарственные препараты. Для отдельных групп больных профилактика может продолжаться 6—12 мес.

Наиболее эффективным противоэпидемическим мероприятием является раннее выявление и изоляция больных, что позволяет предотвратить возникновение и распространение внутрибольничной инфекции. После выписки больных необходима заключительная дезинфекция па-

лат: влажная уборка, ультрафиолетовое облучение и обработка предметов 5 %-м раствором хлорамина.

6.2. Лечение

Применение высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) вызывает резкое снижение случаев вторичных осложнений ВИЧ-инфекции, включающих в т. ч. и пневмоцистную пневмонию. Тем не менее для лечения пневмоцистоза необходима максимально этиотропная терапия, при этом нужно подчеркнуть, что существующие антибиотики против этого возбудителя не эффективны.

Наиболее часто при лечении детей, а также больных СПИД, гемобластозами и при трансплантации органов с клиникой пневмоцистоза выбирают триметоприм-сульфаметоксазол, который является ингибитором системы фолиевой кислоты. Однако у 60 % пациентов возможно развитие побочных реакций, таких как лейкопения, сыпь, тошнота, анемия, нейтропения. У 50 % больных СПИД эти явления могут проявиться на 11 день с начала применения препарата.

В настоящее время разрабатываются новые классы противогрибковых антибиотиков, активных в отношении *Pneumocystis jiroveci* – пневмокандины и бенаномицины.

В настоящее время ведется поиск и разработка новых препаратов, активно действующих на *Pneumocystis jiroveci*, из уже известных групп, как например, WR6026 – представитель 8-аминохинолинов и вместе с тем новые селективные ингибиторы дегидрофолатредуктазы.

Еще одним направлением (пока экспериментальным) в терапии пневмоцистоза является применение синтетического сурфактанта в сочетании со стандартной терапией.

Необходимо отметить, что после проведенного лечения и выздоровления полного восстановления сурфактантной системы легких не происходит. Это может явиться причиной колонизации легких другими микроорганизмами. Это показано рядом авторов, в т. ч. и нами в материалах, приведенных ранее.

Список литературы

1. Галстян Г. М., Городецкий В. М., Тихонова Л. Ю. и др. Клинические проявления, диагностика и течение пневмоцистной пневмонии у больных с заболеваниями системы крови // Терапевтический архив. 1999. № 7. С. 33—39.

2. Ермак Т. Н., Литвинова Н. Г., Самитова Э. Р. и др. Пневмоцистная пневмония в сочетании с туберкулезом как первые клинические проявления на поздних стадиях ВИЧ-инфекции // Терапевтический архив. 2005. № 11. С. 21—23.

3. Ермак Т. Н., Ревкова Т. М., Скворцов П. А. Клиническая диагностика пневмоцистной пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией // Эпидемиол. и инфекц. бол. 2004. № 4. С. 52—54.

4. Ермак Т. Н., Самитова Э. Р., Токмалаев А.К. и др. Пневмоцистная пневмония, туберкулез легких, их сочетание у больных ВИЧ-инфекцией // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2008. № 3. С. 34—38.

5. Ковалева Е.П., Семина Н. А., Ермак Т. Н. Пневмоцистоз – от зооноза к антропонозу // Мат. VIII съезда ВОЭМП /МЗ РФ, РАМН, ВНПОЭМП. М., 2002.

6. Кунакбаева А. Ф., Зигангирова Н. А., Каражас Н. В. и др. Выявление ДНК Pneumocystis carinii в клиническом материале у детей с респираторной патологией // ЖМЭИ. 2006. № 6. С. 44—47.

7. Кунакбаева А. Ф., Каражас Н. В., Зигангирова Н. А. и др. Выявление ДНК Pneumocystis carinii в пробах воздуха и смывах с медицинского оборудования в больничных стационарах //ЖМЭИ, 2006. № 7. С. 100—103.

8. Лысенко А. Я., Турьянов М. Х., Лавдовская М. В. и др. ВИЧ-инфекция и СПИД-ассоциируемые заболевания. М., 1996.

9. Пневмоцистоз – эпидемиология, клиника, диагностика и лечение: Метод. рекомендации /Правительство Москвы, Комитет здравоохранения; Сост. Н. В. Каражас, Н. А. Малышев, К. З. Смагулов. М., 1999. 17 с.

10. Сафонова А. П., Шипулина О. Ю., Шахгильдян В. И. и др. Молекулярная диагностика пневмоцистной пневмонии у ВИЧ-инфицированных больных с легочной патологией // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2008. № 3. С. 58—60.

11. Юдицкий М. В., Пироцкий Н. Н., Клюшникова И. Л. и др. Особенности клиники туберкулезного процесса у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции // В кн.: Сборник материалов Научно-практической конференции «Проблемы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией» М., 2005. С. 119—120.

12. Ascioglu S., Rex J. H., de Pauw B. et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus// Clin.Infect.Dis, 2002. vol. 34-p. 7.

13. Bartlett M. S., Vermund S. H., Jacobs R. et al. Detection of Pneumocystis carinii DNA in air samples: likely environmental risk to susceptible persons // J.Clin.Microbiol. Oct. 1997. vol. 35. P. 2511—2513.

14. Caliendo A. M., Peter L. Hewitt, Jessica M. Allega, et al. Perfomance of a PCR Assay for Pneumocystis carinii from Respiratory Specimens // J.Clin.Microbiol. Apr. 1998. vol. 36. № 4. P. 979—982.

15. Collin B. A., Ramphal R. Pneumonia in the compromised host including cancer patients and transplantant patients // Infect. Dis. Clin. North. Am. 1998. vol. 12. P. 781.

16. Curtis J.Randall, Paul R. Yarnold, David N. Schwartz et al. Improvements in Outcomes of Acute Respiratory Failure for Patients with Human Immunodeficiency Virus-related Pneumocystis carinii Pneumonia // Am.J.Respir.Crit.Care Med. Aug. 2000. vol. 162. № 2. P. 393—398.

17. Gigliotti F, Haidaris C. G. Antigenic characterization of Pneumocystis carinii //Semin. Respir. Infect. 1998 Dec vol. 4. № 13. P. 313—22.

18. Fishman J. A. Prevention of infection due to Pneumocystis carinii // Antimicrob. Agents. Chemother. 1998, vol. 42. P. 995.

19. Helweg-Larsen J., Jensen J. S., Benfield T. et al. Diagnostic use of PCR for detection of Pneumocystis carinii in oral wash samples // J.Clin.Microbiol. 1998, vol. 36, 2068—2072.

20. Hughes Walter T. Pneumocystis carinii vs. Pneumocystis jiroveci: Another Misnomer // Emerg. Infect. Dis. Feb. 2003. vol. 9. № 2. P. 276—277.

21. Jensen T. K., Boye M., Bille-Hansen V. Application of Fluorescent In Situ Hybridization for Specific Diagnosis of Pneumocystis carinii Pneumonia in Foals and Pigs // Vet Pathol. 2001. vol. 38. P. 269—274.

22. Koziel H., Phelps D. S., Fishman J. A. et al. Surfactant protein-A reduces binding and phagocytosis of Pneumocystis carinii by human alveolar macrophages in vitro // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 1998, vol. 18. P. 834—843.

23. Ledergerberg B., Mocroft A., Reiss P. et al. Discontinuation of secondary prophylaxis against Pneumocystis carinii pneumonia in patients with HIV infections who have a response to antiretroviral therapy // N. Engl. J. Med. 2001; 344. P. 168—174.

24. Nevez G., Raccurt C., Jounieaux V. et al. Pneumocystosis versus pulmonary Pneumocystis carinii colonization in HIV-negative and HIV-positive patients // AIDS. 1999. Mar. 13 (4). P. 535—6.

25. Vargalis S. L., Carolina A.Ponce, Francis Gigliotti et al. Transmission of Pneumocystis carinii DNA from a Patient with P. carinii Pneumonia to Immunocompetent Contact Health Care Workers // J.Clin.Microbiol. Apr. 2000. vol. 38. № 4. P. 1536—1538.

Пневмоцистоз – актуальная иммунодефицит-ассоциированная инфекция (эпидемиология, клиника, диагностика и лечение)

Методические рекомендации МР 3.2.0003—10

Редакторы Н. В. Кожока, Е. В. Николаева
Технический редактор Г. И. Климова

Подписано в печать 13.10.10

Формат 60x88/16 Печ. л. 2,0

Тираж 200 экз. Заказ 78

Федеральная служба по надзору
в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
127994, Москва, Вадковский пер., д. 18, стр. 5, 7

Оригинал-макет подготовлен к печати и тиражирован
отделом издательского обеспечения
Федерального центра гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора
117105, Москва, Варшавское ш., 19а
Отделение реализации, тел./факс 952-50-89

gost.e-ecolog.ru