

Пневмоцистная пневмония у пациентов без инфекции ВИЧ

В.Б.Белобородов[✉]

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия
✉vb_beloborodov@mail.ru

Аннотация

Отмечается рост числа пациентов без инфекции ВИЧ, заболевших пневмоцистной пневмонией. Современные рекомендации по диагностике и лечению пневмоцистной пневмонии, в основном, разработаны для пациентов, инфицированных ВИЧ, и других пациентов с иммунными нарушениями: гематологических и реципиентов солидных органов. Однако имеется большое количество пациентов с различными иммунными нарушениями, для которых таких рекомендаций не существует. Основным препаратом для лечения всех пациентов с пневмоцистной пневмонией является триметоприм/сульфаметоксазол. Возможности микологической диагностики в рутинной клинической практике очень ограничены и требуют существенного расширения. Высокая вероятность возникновения вспышек пневмоцистной пневмонии у пациентов с иммунными нарушениями, например после трансплантации солидных органов или лечения аутоиммунных заболеваний, требует разработки современного алгоритма диагностики, рекомендаций по лечению и профилактике пневмоцистной пневмонии у пациентов без инфекции ВИЧ.

Ключевые слова: пневмоцистная пневмония, диагностика пневмоцистной пневмонии, лечение пневмоцистной пневмонии.

Для цитирования: Белобородов В.Б. Пневмоцистная пневмония у пациентов без инфекции ВИЧ. Consilium Medicum. 2019; 21 (3): 27–32. DOI: 10.26442/20751753.2019.3.190215

Review

Pneumocystis pneumonia in non-HIV patients

Vladimir B. Beloborodov[✉]

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
✉vb_beloborodov@mail.ru

Abstract

The rates of pneumocystis pneumonia (PcP) are increasing in the HIV-negative susceptible population. Guidance for the diagnostic and treatment of PcP in patients with HIV, hematologic, and solid-organ transplant recipients is available. Although for many other populations with immune disorders there remains an urgent need for recommendations. The main drug for treatment of PcP is trimethoprim/sulfamethoxazole. The possibilities of mycological diagnosis in routine clinical practice are very limited and require significant expansion. Outbreaks PcP in immunocompromised patients, likely caused by human-to-human spread, is highlighting the need for efficient infection control policies, sensitive diagnostic assays and Guidance for treatment in not-HIV patients.

Key words: pneumocystis pneumonia, PcP therapy, PcP diagnosis.

For citation: Beloborodov V.B. Pneumocystis pneumonia in non-HIV patients. Consilium Medicum. 2019; 21 (3): 27–32. DOI: 10.26442/20751753.2019.3.190215

Пневмоцистная пневмония (ПЦП) является тяжелым инфекционным заболеванием с высокой летальностью. Основной особенностью возникновения пневмонии данной этиологии является наличие иммунной патологии. Широко известна ПЦП в качестве тяжелой инфекции у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [1]. Однако после внедрения комбинированной антиретровирусной терапии и химиопрофилактики количество случаев ПЦП значительно снизилось [2]. Большинство пациентов, инфицированных ВИЧ с ПЦП, – это пациенты с вновь диагностированной инфекцией или не получавшие антиретровирусной терапии, с очень низким количеством CD4, причем некоторые из них не имели информации о своем заболевании до госпитализации и обследования [3]. Часто ПЦП диагностируют у пациентов без ВИЧ, получающих иммуносупрессивную терапию, и эта популяция пациентов прогрессивно увеличивается [2].

Основные факторы риска ПЦП широко известны – это снижение количества лимфоцитов-хелперов (CD4) менее 200/мкл, реакция «трансплантат против хозяина», применение кортикостероидов. Однако количество этих факторов изменяется, что связано с развитием новых медицинских технологий [4–6]. Факторами риска летального исхода ПЦП являются: возраст пациентов, пол, поздняя диагностика, дыхательная недостаточность, солидные опухоли, высокий уровень лактадегидрогеназы (ЛДГ) и низкая концентрация альбумина в сыворотке, бактериальные, аспергиллезные и цитомегаловирусные коинфекции [7].

Актуальность проблемы

Впервые пневмоцистная инфекция была описана у новорожденных после Второй мировой войны [8] и у пациентов

с онкологическими заболеваниями (1960-е годы) [9], т.е. задолго до появления эпидемии, вызванной ВИЧ. Эпидемиологии ПЦП посвящено несколько ретроспективных исследований [2, 10]. Более 10 лет назад в США были опубликованы данные 116 пациентов без инфекции ВИЧ [11]. Было показано, что фоном ПЦП послужили онкогематологические заболевания (30%), трансплантация органов (25%), аутоиммунные заболевания (22%), солидные опухоли (13%) и другие причины. В отсутствие профилактики ПЦП наблюдалась у 22–45% детей с острым лимфобластным лейкозом, у 25% пациентов с ходжкинской лимфомой и у 1,3% пациентов с первичным или метастатическим поражением центральной нервной системы [2, 11]. Недавно во Франции была показана высокая летальность (17,4%) пациентов с ПЦП, причем у пациентов без ВИЧ (27%) – выше по сравнению с инфицированными ВИЧ (4%) [12]. Считается, что важнейшими факторами риска неблагоприятного исхода являются: возраст, предшествующее заболевание ПЦП, низкая концентрация CD4, высокий уровень активности ЛДГ, носительство пневмоцист [13–15]. В крупном исследовании в Германии было изучено 52 364 образцов отделяемого из дыхательных путей от 7504 пациентов, причем у 3653 из них высказано предположение о наличии ПЦП, однако лабораторное подтверждение было получено только у 240 [16]. Половина из них была инфицирована ВИЧ (52%), а у остальных – ПЦП развилась после трансплантации органов (16,3%), на фоне онкологических (15,8%) или аутоиммунных (11,7%) заболеваний. Необходимо указать, что 95% пациентов не получали химиопрофилактику против ПЦП. Средний показатель летальности составил 25,4%, однако у пациентов, потребовавших перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии –

ОРИТ (около 40% пациентов с ПЦП), летальность оказалась существенно выше (58%).

Летальность пациентов с ПЦП, инфицированных ВИЧ, широко варьирует – от 1 до 15% [12, 17, 18] – и существенно ниже, чем летальность пациентов без ВИЧ (30–40%) [19–21]. Более благоприятные исходы пациентов с ВИЧ-инфекцией связывают с более молодым возрастом заболевших, меньшим количеством сопутствующих заболеваний, обратимостью иммунных нарушений при проведении антиретровирусной терапии и, предположительно, большей настороженностью в отношении ПЦП у пациентов, инфицированных ВИЧ, так как именно эта инфекция возникает при СПИД.

В 2018 г. опубликовано крупное исследование, проведенное в США, которое было специально посвящено изучению различий в течении ПЦП у пациентов, инфицированных и не инфицированных ВИЧ [22]. Исследование «случай–контроль» выборки электронной базы госпитализированных пациентов (The Nationwide Inpatient Sample database) проводилось по дескрипторам: ПЦП, ВИЧ, возраст 18 лет и старше (Международная классификация болезней 10-го пересмотра). Пациенты без ВИЧ с ПЦП составили разнородную группу с лимфомами, общим иммунодефицитом, семейным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом, X-связанной агаммаглобулинемией, панцитопенией, хроническим гранулематозом, синдромом Wiskott–Aldrich, нейтропенией, хроническим лимфолейкозом, дефицитом комплемента, множественной миеломой. Всего изучены 1250 пациентов с ПЦП. У пациентов, инфицированных ВИЧ, была в 8 раз выше вероятность госпитализации, связанной с неотложным состоянием (отношение шансов – ОШ 7,873, $p < 0,001$), в 8 раз – госпитализации более 8 сут (ОШ 8,687, $p < 0,001$), в 5 раз – развития тяжелого состояния или нарушения органных функций (ОШ 5,277, $p < 0,001$), в 22 раза – гибели в больнице (ОШ 21,845, $p < 0,001$) по сравнению с пациентами без инфекции ВИЧ. Существенные различия в результатах исследования, по сравнению с данными опубликованных ранее, можно объяснить особенностями дизайна исследования. Фактически это статистическая выборка с математическим моделированием вероятностных показателей, клиническая реализация которых должна требовать дополнительных условий. Не была проведена оценка тяжести пациентов на момент развития ПЦП, объема лечения, степени органной дисфункции и других показателей, которые бы могли определить эффективность лечения и исход заболевания.

ПЦП у пациентов, госпитализированных в ОРИТ

При ретроспективном анализе всех пациентов, госпитализированных с ПЦП, показано, что лечение в ОРИТ потребовалось 22–40%, при этом у 13–22% – возникла необходимость в искусственной вентиляции легких [12, 17, 23]. Оба этих события оцениваются как факторы, отрицательно влияющие на выживаемость пациентов. Недавно показана сравнительно высокая летальность пациентов, госпитализированных в ОРИТ с ПЦП без ВИЧ (53%), которая оказалась более чем в 3,5 раза выше, чем у ВИЧ-позитивных пациентов (15%) [17]; летальность пациентов, нуждающихся в искусственной вентиляции легких, составила, соответственно, 60 и 28% [23]. В других исследованиях показана более частая госпитализация в ОРИТ пациентов, инфицированных ВИЧ (25%) [24, 25]. Авторы объясняют эти различия увеличением числа пациентов с более продвинутыми стадиями заболевания.

Многофакторный анализ показал, что вероятность благоприятного исхода ПЦП выше у молодых пациентов [12]. У инфицированных ВИЧ [13] или смешанной популяции инфицированных и не инфицированных ВИЧ показано, что уровень ЛДГ в сыворотке на момент госпитализации был не только важным диагностическим показателем, но и

независимым фактором прогноза выздоровления [16, 26]. Повышение уровня ЛДГ способно предсказывать смерть пациента в больнице с ОШ 1,17 (95% доверительный интервал 1,09–1,27; $p < 0,0001$) [17]. Статистически значимым предсказательным уровнем был показатель 495 Ед/л, который имел чувствительность и специфичность около 70%. Другим фактором неблагоприятного прогноза оказалась недостаточная дозировка триметоприма/сульфаметоксазола (ТМП/SMX) по сравнению с рекомендованной у 40% пациентов, при этом риск летального исхода возрастал в 1,8 раза (95% доверительный интервал 1,10–3,44, $p = 0,02$). Эти данные подтвердили, что применение ТМП/SMX в дозе менее 15 мг/кг (по триметоприму) может сопровождаться повышением летальности с 13,1 до 55,8% [19].

Диагностика

Сложность этиологической расшифровки ПЦП приводит к назначению этиотропной терапии по клиническим данным. Мониторинг исходов ПЦП в Великобритании в течение 10 лет показал, что число пациентов, погибших от ПЦП, постоянно превышало количество лабораторно подтвержденных случаев инфекции [27]. Внедрение современных лабораторных методов [полимеразная цепная реакция (ПЦР) в реальном времени и определение (1-3)-D-глюкана (BDG)] способно существенно повысить эффективность лабораторной диагностики ПЦП [28].

ПЦП у пациентов без ВИЧ не имеет специфических признаков и протекает более стремительно. С учетом высокой вероятности неблагоприятного прогноза этиотропная терапия должна быть основана на клинических данных, обстоятельствах возникновения инфекции, характере сопутствующей патологии, вероятной неэффективности предшествующей терапии и проводиться у пациентов с наличием факторов риска в ожидании результатов микологического исследования [29–31]. Обычно у инфицированных ВИЧ ПЦП начинается подостро в течение нескольких недель, в то время как у пациентов без ВИЧ наблюдается острое начало в течение нескольких дней [32]. Уже более 20 лет ПЦП делят на нетяжелую, среднетяжелую и тяжелую по критериям, которые включают клинические данные, сатурацию кислорода, рентгенологическую картину легких (табл. 1) [33]. Внелегочные поражения обычно отсутствуют. Указанная классификация касается пациентов с наличием факторов риска. Клинические признаки инфекции неспецифичны, наблюдаются характерные для пневмонии симптомы: лихорадка, непродуктивный кашель, боль в грудной клетке, укорочение дыхания (на выдохе). Дыхательная недостаточность существенно ухудшает прогноз заболевания, низкое напряжение кислорода в артериальной крови может быть показанием к началу искусственной вентиляции легких.

Компьютерная томография (КТ) является чувствительным методом диагностики ПЦП и должна проводиться на ранних стадиях заболевания, когда на рентгенограммах еще не выявляются существенные изменения [34]. При КТ на ранних стадиях ПЦП уже выявляются диффузные изменения в легких в виде «матового стекла» (см. рисунок), на более поздних стадиях выявляется консолидация. Иногда могут выявляться отдельные очаги, пневмоторакс, иногда образуются полости [35]. Данные КТ не имеют каких-либо патогномоничных признаков, однако нормальная картина КТ позволяет исключить ПЦП [36].

Данные лабораторных исследований также способны внести свой вклад в улучшение диагностики. Повышенный уровень ЛДГ сыворотки (>500 мг/дл) указывает на повреждение легких и является дополнительным тестом у пациентов, инфицированных ВИЧ [37]. Нормальный уровень ЛДГ позволяет исключить ПЦП, однако его низкая специфичность требует подтверждения микологическими методами в каждом случае повышения показателя [38].

Таблица 1. Критерии тяжести ПЦП [19]
Table 1. Grading of severity of Pneumocystis pneumonia [19]

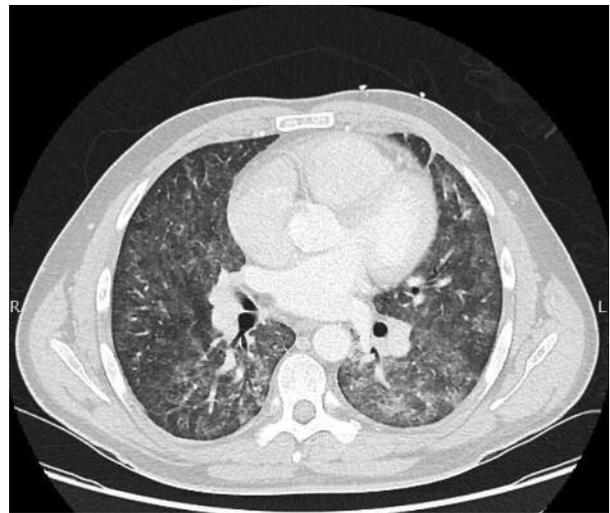
Показатель	Тяжесть течения		
	нетяжелое	среднетяжелое	тяжелое
Одышка	При физическом напряжении	При минимальном физическом напряжении или в покое	В покое
Напряжение кислорода в артериальной крови в покое, кПа	>11,0	8,1–11,0	<8,0
Сатурация кислорода, %	>96	91–96	<91
Лучевая диагностика	Норма/минимальные изменения на рентгенограмме	Диффузные интерстициальные изменения	Обширные интерстициальные изменения с вероятным диффузным распространением на альвеолы
Другие		Возможна лихорадка	Тахипноз в покое, лихорадка, кашель

Уровень прокальцитонина обычно повышается при бактериальной пневмонии. Концентрация прокальцитонина при ПЦП обычно такая же, как при пневмонии, вызванной атипичной флорой (микоплазмы), и существенно ниже, чем при бактериальной пневмонии или туберкулезе [39]. Концентрация С-реактивного белка может быть нормальной и не позволяет исключить наличия ПЦП [37]. Идет активная разработка высокочувствительных некультуральных методов лабораторной диагностики ПЦП. Культуральный метод выделения пневмоцист может применяться, однако его значение в лабораторной диагностике является минимальным [40]. Иммунофлюоресцентная микроскопия с применением помеченных флюоресцентной меткой моноклональных антител выявляет все формы возбудителя [41]. Точность метода повышается при оценке образцов мокроты, полученных из нижних отделов дыхательных путей с помощью бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), по сравнению с образцами мокроты, полученными при обычном или стимулированном кашле [42].

ПЦР-диагностика ПЦП является самым чувствительным методом (97%), и негативный результат исследования позволяет исключить диагноз с вероятностью 99% [43, 44]. Однако исследование методом с такой высокой чувствительностью нестерильных образцов предполагает высокую вероятность выявления колонизации, а не инфекции пневмоцистами. Поэтому важное значение должно уделяться методике забора материала из локуса, максимально приближенного к очагу инфекции. Негативный результат ПЦР из образца БАЛ позволяет исключить инфекцию. Положительные результаты исследования образцов, полученных из верхних дыхательных путей, обычно указывают на наличие колонизации и не исключают наличия пневмоцист в нижерасположенных отделах дыхательных путей. В настоящее время нет определенных требований к выбору метода ПЦР, однако для количественной оценки микробной нагрузки потребуется проведение исследования в реальном времени – это позволит более обоснованно определять клиническую значимость исследования и дифференцировать колонизацию от инфекции. Достоверно низкий уровень пневмоцист необходимо интерпретировать с учетом клинических данных и качества забора образцов. В настоящее время отсутствует стандартный метод ПЦР в реальном времени для проведения исследований пневмоцист [45].

Негативный результат определения BDG в сыворотке/плазме позволяет исключить диагноз ПЦП с чувствительностью 90% и отрицательным предсказательным уровнем 97% [46–48]. BDG не является специфичным для ПЦП и может быть положительным при колонизации или инфекции, вызванной другими грибами. Обычная концентрация BDG у пациентов с ПЦП высокая (>500 пг/мл), но может наблюдаться и низкая [49]. BDG позволяет различать инфекцию и колонизацию, вызванную пневмоцистами: характерным уровнем для колонизации считается ме-

КТ грудной клетки: центрлобулярное расположение очага в виде «матового стекла» у инфицированного ВИЧ пациента с ПЦП.
Chest CT: centrolobular localization of ground-glass opacity lesion in HIV positive patient with pneumocystic pneumonia.



нее 90 пг/мл, а для инфекции – более 100 пг/мл. Имеется много данных о BDG в образцах, полученных при БАЛ, меньше данных – об исследовании сыворотки. Специфичность результатов снижается при наличии в дыхательных путях комменсалов – кандид и других грибов [50, 51]. Положительный результат BDG в отсутствие грибковых инфекций был обнаружен у гематологических пациентов и пациентов, которым проводится гемодиализ, что необходимо помнить при интерпретации этого теста [52].

Комбинация методов (флюоресцентная микроскопия, ПЦР и BDG) была предложена с целью оптимизации диагностики ПЦП у гематологических пациентов, этот подход выглядит привлекательно и для других пациентов [41]. Высокая чувствительность ПЦР при исследовании образцов, полученных с помощью БАЛ, и определение BDG в плазме/сыворотке может исключить необходимость флюоресцентной микроскопии, особенно при применении количественных методов ПЦР. Однако при отсутствии стандартизации забора образцов с помощью БАЛ и ПЦР рационально использовать высокую специфичность положительного результата флюоресцентной микроскопии. Особенно актуально применение высокочувствительных методов молекулярного и биомаркерного тестирования у пациентов с минимальной клинической симптоматикой. При наличии клинических проявлений, положительном результате BDG и ПЦР, отрицательном результате микроскопии предполагается наличие ПЦП. Флюоресцентная микроскопия остается «золотым стандартом» диагностики ПЦП. Однако со-

Таблица 2. Режимы лечения пациентов с ПЦП Table 2. Therapeutic regimens for pneumocystis pneumonia		
Пациенты, инфицированные ВИЧ	Гематологические пациенты	Пациенты после трансплантации солидных органов
<i>Основной препарат</i>		
TMP/SMX (15–20 мг/кг триметоприма; 75–100 мг/кг сульфаметоксазола в день)	TMP/SMX (15–20 мг/кг триметоприма; 75–100 мг/кг сульфаметоксазола в день)	TMP/SMX (15–20 мг/кг триметоприма; 75–100 мг/кг сульфаметоксазола в день) с введением триметоприма каждые 6–8 ч
<i>Тяжелое течение (гипоксемия)</i>		
Кортикостероиды		40–60 мг преднизолона (2 раза в день)
Вторая линия при тяжелом течении		
Примахин и клиндамицин (30 мг/600 мг в день)	Примахин и клиндамицин (30 мг/600 мг в день)	Пентамидин внутривенно (сначала 4 мг/кг в день в течение 1–2 ч)
Пентамидин внутривенно (4 мг/кг в день)	Пентамидин внутривенно (4 мг/кг в день)	Реципиенты поджелудочной железы/островков должны получать альтернативную терапию второй линии
	Атоваквон (750 мг 2–3 раза в день)	
<i>Вторая линия при среднетяжелом и нетяжелом течении</i>		
Дапсон (100 мг в день) + триметоприм (15 мг в день)	Примахин и клиндамицин (30 мг/600 мг в день)	
Атоваквон (750 мг 2–3 раза в день)	Пентамидин внутривенно (4 мг/кг в день)	
	Атоваквон (750 мг 2–3 раза в день)	

четание негативного результата ПЦП (БАЛ) и BDG в сыворотке позволяет исключить инфекцию [41, 53–55]. Вероятно, эта точка зрения может измениться после стандартизации количественной ПЦП и ее сравнения с положительными результатами флюоресцентной микроскопии.

Лечение

Основными препаратами для лечения ПЦП являются триметоприм и пентамидин. Вне зависимости от условий развития ПЦП препаратом выбора является TMP/SMX. В Российской Федерации отсутствует триметоприм в виде отдельного препарата, а пентамидин зарегистрирован только в виде субстанции, легально не закупался и не ввозился в страну. Спектр препаратов, включенных в различные международные и национальные рекомендации (табл. 2), в РФ ограничен TMP/SMX, дапсоном и клиндамицином.

Несмотря на то, что *Pneumocystis jirovecii* относят к грибам, по данным секвенирования ДНК и состава клеточной стенки последняя не содержит эргостерола. Поэтому полиены (амфотерицин В, липосомальный амфотерицин) или азолы (флуконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол, исавуконазол) не могут применяться для профилактики и лечения ПЦП. Различные морфологические формы имеют разную чувствительность к эхинокандинам (каспофунгин), который *in vitro* подавляет цисты, но не трофобласты [56].

При выборе дозировки TMP/SMX необходимо учитывать вероятность предшествующего снижения функции почек [53]. При нетяжелой и среднетяжелой ПЦП предпочтение следует отдавать назначению препарата внутрь. Положительный эффект кортикостероидов при тяжелом течении инфекции доказан только у пациентов, инфицированных ВИЧ: показано снижение летальности, особенно на ранних стадиях заболевания [57]. При тяжелом течении кортикостероиды должны быть назначены в первые 72 ч после диагностики инфекции.

В целом эффективность и количество побочных эффектов всех альтернативных режимов лечения ПЦП ниже, чем лечения TMP/SMX [53]. Однако эти режимы разработаны для пациентов, которые не могут получать TMP/SMX из-за нарушения функции почек, во избежание межлекарственных взаимодействий с препаратами для лечения инфекции ВИЧ, другие препараты, необходимые для лечения гематологических заболеваний или проведения со-

проводительной терапии после трансплантации солидных органов.

Обычно лечение продолжается в течение 3 нед. Однако оно может быть более продолжительным в зависимости от тяжести ПЦП, степени иммуносупрессии, наличия предшествующих инфекций, своевременности начала адекватной терапии. Искусственная вентиляция легких в ОРИТ проводится в зависимости от функционального состояния легких. Обычно улучшение состояния достигается на 4–8-е сутки, однако без применения кортикостероидов можно наблюдать ухудшение состояния в первые 3–5 сут лечения, вероятно, это связано с усилением воспалительной реакции. При отсутствии в указанные сроки улучшения состояния необходимо повторно исследовать образцы БАЛ.

После трансплантации органов для лечения ПЦП обычно применяется стандартная доза TMP/SMX внутривенно, которая считается наиболее эффективной вне зависимости от тяжести пневмонии [55, 58]. Недавно показано, что низкая доза триметоприма (<15 мг/кг в день) по сравнению с обычной дозой (15–20 мг/кг в день) в комбинации с сульфаметоксазолом не приводила к повышению летальности ($p=0,76$), при этом достоверно снижалось количество побочных эффектов с 42 до 17% ($p=0,02$) [59]. Прием внутрь TMP/SMX, обладающего превосходной биодоступностью, может быть рекомендован пациентам с нетяжелым течением инфекции [55]. Преднизолон в дозе 40–60 мг в день применяется при среднетяжелом и тяжелом течении инфекции в течение 5–7 сут, если назначается в течение первых 72 ч после диагностики инфекции. В последующем доза постепенно снижается в течение последующих 7–14 сут во избежание пневмонита, связанного с иммунным восстановлением [58].

Побочные эффекты при применении TMP/SMX наблюдаются достаточно часто: сыпь, лихорадка, нарушения функции желудочно-кишечного тракта, цитопения, подавление функции костного мозга, электролитные нарушения (гиперкалиемия), гепатотоксичность, интестинальный нефрит, асептический менингит, анафилаксия, почечная недостаточность, панкреатит. Эти побочные эффекты чаще наблюдаются при применении терапевтических доз TMP/SMX, поэтому и может возникать необходимость в замене его на препараты второй линии [60]. Анафилаксия на сульфаниламидные препараты является противопоказанием к их применению.

Наличие резистентности возбудителей ПЦП доказана более чем 10 лет назад. Изучен полиморфизм генов, определяющих функциональное состояние систем, которые подавляются антимикробными препаратами и являются причиной развития резистентности. Мутации в генах дегидрофолатрезуктазы (DHFR) и дегидроптероатсинтетазы (DHPS) определяют резистентность к TMP/SMX [61]. Однако оценка клинической важности проблемы ограничена возможностями микробиологического исследования клинического материала.

Заключение

Количество случаев ПЦП продолжает возрастать, что определяется ростом популяций пациентов с высокой чувствительностью к оппортунистическим инфекциям. Современные рекомендации, как правило, касаются хорошо исследованных групп пациентов. Однако реальная клиническая практика не исключают вероятность возникновения ПЦП у пациентов без инфекции ВИЧ, гепатологических заболеваний или после трансплантации солидных органов, так как эти пациенты являются только верхушкой айсберга этой проблемы. Описаны вспышки пневмоцистной инфекции у пациентов, находящихся в одном лечебном учреждении, отделении, палате – без указанных иммуносупрессивных состояний. Диагностика ПЦП именно у этой категории представляет сложную проблему в отсутствие определенных клинических ориентиров и широкого внедрения в доступную клиническую практику современных методов лабораторного подтверждения. Проблема лечения ПЦП определяется очень узким спектром активных препаратов, имеющихся на рынке, кроме того, данные по росту резистентности клинически значимых пневмоцист практически отсутствуют. Применение определения BDG и ПЦП-диагностики позволяет существенно повысить уровень этиологической расшифровки ПЦП. Кроме того, молекулярная диагностика имеет чрезвычайную роль в выявлении резистентных штаммов. Проблема переносимости режимов лечения TMP/SMX в отсутствие препаратов второго ряда для определенных пациентов может иметь жизненно важное значение и ограничить возможности лечения. Эта проблема требует рационального организационного решения, поддержки научных и клинических исследований, направленных на совершенствование лечения и снижение летальности пациентов с ПЦП.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Johnson NM. Pneumonia in the acquired immune deficiency syndrome. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 290: 1299–301.
- Sepkowitz KA. Opportunistic infections in patients with and patients without acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1098–107.
- Fei MW, Sant CA, Kim EJ et al. Severity and outcomes of Pneumocystis pneumonia in patients newly diagnosed with HIV infection: an observational cohort study. *Scand J Infect Dis* 2009; 41: 672–8.
- Iriat X, Challan Belval T, Fillaux J et al. Risk factors of Pneumocystis Pneumonia in Solid Organ recipients in the era of the common use of post transplantation prophylaxis. *Am J Transplant* 2015; 15: 190–9.
- White PL, Backx M, Barnes RA. Diagnosis and management of Pneumocystis jirovecii infection. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017; 15: 435–47.
- Iriat X, Bouar ML, Kamar A, Berry A. Pneumocystis Pneumonia in Solid-Organ Transplant Recipients. *J Fungi* 2015; 1: 293–331.
- Liu Y, Su L, Jiang SJ, Qu H. Risk factors for mortality from Pneumocystis carinii pneumonia (PCP) in non-HIV patients: A meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8: 59729–39.
- Vanek J, Jirovec O. Parasitic pneumonia. Interstitial plasma cell pneumonia of premature, caused by Pneumocystis carinii. *Zentralbl Bakteriol Parasitenkd Infektionskr Hyg* 1952; 158: 120–7.
- Walzer PD, Perl DP, Krogstad DJ et al. Pneumocystis carinii pneumonia in the United States. Epidemiologic, diagnostic, and clinical features. *Ann Intern Med* 1974; 80: 83–93.
- Jarboui MA, Mseddi F, Sellami H et al. Pneumocystis: epidemiology and molecular approaches. *Pathol Biol* 2013; 61: 239–44.
- Waks AG, Tolney SM, Galar A et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia (PCP) in patients receiving neoadjuvant and adjuvant anthracycline-based chemotherapy for breast cancer: incidence and risk factors. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 154: 359–67.
- Roux A, Canet E, Valade S et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with or without AIDS, France. *Emerging Infect Dis* 2014; 20: 1490–7.
- Sun J, Su J, Xie Y et al. Plasma IL-6/IL-10 ratio and IL-8, LDH, and HBDH level predict the severity and the risk of death in AIDS patients with Pneumocystis pneumonia. *J Immunol Res* 2016; 2016: 1583951–10.
- Antinori A, Maiuro G, Pallavicini F et al. Prognostic factors of early fatal outcome and long-term survival in patients with Pneumocystis carinii pneumonia and acquired immunodeficiency syndrome. *Eur J Epidemiol* 1993; 9: 183–9.
- Fernandez P, Torres A, Miro JM et al. Prognostic factors influencing the outcome in pneumocystis carinii pneumonia in patients with AIDS. *Thorax* 1995; 50: 668–71.
- Dworkin MS, Hanson DL, Navin TR. Survival of patients with AIDS, after diagnosis of Pneumocystis carinii pneumonia, in the United States. *J Infect Dis* 2001; 183: 1409–12.
- Schmidt J, Lueck C, Ziesing S et al. Clinical course, treatment and outcome of Pneumocystis pneumonia in immunocompromised adults: a retrospective analysis over 17 years. *Critical Care* 2018; 22: 307.
- Fillatre P, Decaux O, Jouneau S et al. Incidence of Pneumocystis jirovecii pneumonia among groups at risk in HIV-negative patients. *Am J Med* 2014; 127: 1242.e11–7.
- Bienvenu A-L, Traore K, Plekhanova I et al. Pneumocystis pneumonia suspected cases in 604 non-HIV and HIV patients. *Int J Infect Dis* 2016; 46: 11–7.
- Yu Q, Jia P, Su L et al. Outcomes and prognostic factors of non- HIV patients with pneumocystis jirovecii pneumonia and pulmonary CMV co-infection: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2017; 17: 392.
- Kofteridis DP, Valachis A, Velegriki M et al. Predisposing factors, clinical characteristics and outcome of Pneumocystis jirovecii pneumonia in HIV-negative patients. *J Infect Chemother* 2014; 20: 412–6.
- Roblot F, Godet C, Le Moal G et al. Analysis of underlying diseases and prognosis factors associated with Pneumocystis carinii pneumonia in immunocompromised HIV-negative patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 523–31.
- Datta S, Mahal S, Ravat V et al. Hospitalization Outcomes in Pneumocystis Pneumonia Inpatient Population: A Comparison between HIV and Non-HIV Patients. *Cureus* 2018; 10 (8): e3082.
- Guo F, Chen Y, Yang S-L et al. Pneumocystis pneumonia in HIV-infected and immunocompromised non-HIV infected patients: a retrospective study of two centers in China. *PLoS One* 2014; 9: e101943.
- Bitar D, Lortholary O, Le Strat Y et al. Population-based analysis of invasive fungal infections, France, 2001–2010. *Emerging Infect Dis* 2014; 20: 1149–55.
- Rosen MJ, Clayton K, Schneider RF et al. Intensive care of patients with HIV infection: utilization, critical illnesses, and outcomes. *Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 67–71.
- Boldt MJ, Bai TR. Utility of lactate dehydrogenase vs radiographic severity in the differential diagnosis of Pneumocystis carinii pneumonia. *Chest* 1997; 111: 1187–92.
- White PL, Price JS, Backx M. Therapy and Management of Pneumocystis jirovecii Infection. *J Fungi* 2018; 4 (127): 266–86.
- Maini R, Henderson KL, Sheridan EA et al. Increasing Pneumocystis pneumonia, England, UK, 2000–2010. *Emerg Infect Dis* 2013; 19: 386–92.
- Pegorie M, Denning DW, Welfare W. Estimating the burden of Invasive and Serious Fungal Disease in the United Kingdom. *J Infect* 2017; 74: 60–71.
- Buchacz K, Lau B, Jing Y et al. Incidence of AIDS-Defining Opportunistic Infections in a Multicohort Analysis of HIV-infected Persons in the United States and Canada, 2000–2010. *J Infect Dis* 2016; 214: 862–72.
- Williams KM, Ahn KW, Chen M et al. The incidence, mortality and timing of Pneumocystis jirovecii pneumonia after hematopoietic cell transplantation: A CIBMTR analysis. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51: 573–80.
- Iriat X, Challan Belval T, Fillaux J et al. Risk factors of Pneumocystis Pneumonia in Solid Organ recipients in the era of the common use of post transplantation prophylaxis. *Am J Transplant* 2015; 15: 190–9.
- Miller RF, Le Noury J, Corbett E et al. Pneumocystis carinii infection: Current treatment and prevention. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37: 33–53.
- Mu X-D, Jia P, Gao Li et al. Relationship between radiological stages and prognoses of Pneumocystis pneumonia in Non-AIDS immunocompromised patients. *J Chin Med* 2016; 129: 2020–5.
- White PL, Backx M, Barnes RA. Diagnosis and management of Pneumocystis jirovecii infection. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017; 15: 435–47.
- Vogel MN, Brodoefel H, Hierl T et al. Differences and similarities of cytomegalovirus and Pneumocystis pneumonia in HIV-negative immunocompromised patients thin section CT morphology in the early phase of the disease. *Br J Radiol* 2007; 80: 516–23.

38. Salzer HJF, Schäfer G, Hoenigl M et al. Clinical, Diagnostic, and Treatment Disparities between HIV-Infected and Non-HIV-Infected Immunocompromised Patients with *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia. *Respiration* 2018; 96: 52–65.
39. Vogel MN, Weissgerber P, Goeppert B et al. Accuracy of serum LDH elevation for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Swiss Med Wkly* 2011; 141: w13184.
40. Nyamande K, Lalloo UG. Serum procalcitonin distinguishes CAP due to bacteria, *Mycobacterium tuberculosis* and PJP. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 510–5.
41. Schildgen V, Mai S, Khalfaoui S et al. *Pneumocystis jirovecii* can be productively cultured in differentiated CuFi-8 airway cells. *Mbio* 2014; 5: E01186–14.
42. Alanio A, Hauser PM, Lagrou K et al. 5th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-5), a joint venture of The European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the Immunocompromised Host Society (IHS) and The European LeukemiaNet (ELN). ECIL guidelines for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 2386–96.
43. Cruciani M, Marcati P, Malena M et al. Meta-analysis of diagnostic procedures for *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected patients. *Eur Respir J* 2002; 20: 982–9.
44. Summah H, Zhu Y-G, Falagas ME et al. Use of real-time polymerase chain reaction for the diagnosis of *Pneumocystis pneumonia* in immunocompromised patients: A meta-analysis. *J Chin Med* 2013; 126: 1965–73.
45. Fan L-C, Lu H-W, Cheng K-B et al. Evaluation of PCR in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: A bivariate meta-analysis and systematic review. *PLoS ONE* 2013; 8: E73099.
46. Sasso M, Chastang-Dumas E, Bastide S et al. Performances of four real-time PCR assays for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia. *J Clin Microbiol* 2016; 54: 625–30.
47. Karageorgopoulos DE, Qu JM, Korbila IP et al. Accuracy of D-glucan for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: A meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19: 39–49.
48. Onishi A, Sugiyama D, Kogata Y et al. Diagnostic Accuracy of Serum 1,3-D-Glucan for *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia, Invasive Candidiasis, and Invasive Aspergillosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 7–15.
49. Li WJ, Guo YL, Liu TJ et al. Diagnosis of *Pneumocystis pneumonia* using serum (1-3)-D-Glucan: a bivariate meta-analysis and systematic review. *Thorac Dis* 2015; 7: 2214–25.
50. Damiani C, Le Gal S, Da Costa C et al. Combined quantification of pulmonary *Pneumocystis jirovecii* DNA and serum (1-3)-D-glucan for differential diagnosis of *Pneumocystis pneumonia* and *Pneumocystis colonisation*. *J Clin Microbiol* 2013; 51: 3380–8.
51. Rose SR, Vallabhajosyula S, Velez MG et al. The utility of bronchoalveolar lavage -D-glucan testing for the diagnosis of invasive fungal infections. *J Infect* 2014; 69: 278–83.
52. Salerno D, Mushatt D, Myers L et al. Serum and BAL-D-glucan for the diagnosis of *Pneumocystis pneumonia* in HIV positive patients. *Respir Med* 2014; 108: 1688–95.
53. White PL, Wingard JR, Bretagne S et al. *Aspergillus* Polymerase Chain Reaction: Systematic Review of Evidence for Clinical Use in Comparison with Antigen Testing. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 1293–303.
54. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf
55. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/child_oi.pdf
56. Martin SI, Fishman JA, The AST Infectious Diseases Community of Practice. *Pneumocystis pneumonia* in Solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013; 13: 272–9.
57. Cushion MT, Collins MS. Susceptibility of *Pneumocystis* to echinocandins in suspension and bio-film cultures. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 4513–8.
58. Wang LI, Liang H, Ye LI et al. Adjunctive corticosteroids for the treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with HIV: A meta-analysis. *Exp Ther Med* 2016; 11: 683–7.
59. Iriart X, Bouar ML, Kamar N, Berry A. *Pneumocystis Pneumonia* in Solid-Organ Transplant Recipients. *J Fungi* 2015; 1: 293–331.
60. Kosaka M, Ushiki A, Ikuyama Y et al. A Four-Center Retrospective Study of the Efficacy and Toxicity of Low-Dose Trimethoprim-Sulfamethoxazole for the Treatment of *Pneumocystis Pneumonia* in Patients without HIV Infection. *Antimicrob. Agents Chemother* 2017; 61.
61. Suárez I, Roderus L, van Gumpel E et al. Low prevalence of DHFR and DHPS mutations in *Pneumocystis jirovecii* strains obtained from a German cohort. *Infection* 2017; 45: 341–7.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Белобородов Владимир Борисович – д-р мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: vb_beloborodov@mail.ru

Vladimir B. Beloborodov – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: vb_beloborodov@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.02.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.04.2019