

УДК 616.24-002-022

## Пневмоцистная пневмония: клинические и микробиологические аспекты

Н.В. Каражас<sup>1</sup>, А.В. Дехнич<sup>2</sup>

Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи<sup>1</sup>, Москва,  
Смоленская государственная медицинская академия<sup>2</sup>

Клиническое значение *Pneumocystis carinii* как возбудителя пневмонии установлено в 1942 г. До недавнего времени большинство специалистов относило *P. carinii* к простейшим. Однако сейчас имеются бесспорные доказательства принадлежности этого микроорганизма к грибам. До появления иммуносупрессивной терапии и СПИДа пневмоцистная пневмония была редким заболеванием, отмечавшимся преимущественно у недоношенных новорожденных. Основным звеном в развитии пневмоцистной пневмонии является нарушение числа и/или функции Т-лимфоцитов. Однако состояние гуморального иммунитета, по-видимому, также играет определенную роль. Для диагностики пневмоцистной пневмонии необходима визуализация микроорганизма в клиническом материале. Основной метод диагностики – бронхоальвеолярный лаваж. Используются также индуцированное отделение мокроты, трахеальная аспирация, трансбронхиальная биопсия, открытая биопсия легких. Препаратом выбора как для терапии, так и для профилактики пневмоцистной пневмонии с 1975 г. является ко-тримоксазол. Активностью против *P. carinii* обладают также пентамидин, атоваквон, триметрексат, дапсон и др. Ведется разработка новых антипневмоцистных препаратов, таких, как пневмокандины, бенаномидины, сордарины, селективные ингибиторы дигидрофолатредуктазы.

**Ключевые слова:** пневмоцисты, пневмоцистная пневмония, грибы, иммунитет, лечение пневмонии.

---

Контактный адрес:

Дехнич Андрей Владимирович

214019, Смоленск, а/я 5

Факс: (0812) 55 06 24

Эл. почта: andrei@cliph.keytown.com

### Историческая справка

Впервые этот микроорганизм описан в 1909 г. К. Шагасом [23, 52] в легких млекопитающих, инфицированных *Trypanosoma cruzi*. Однако он был расценен как одна из форм развития трипаномы. Позднее, в 1912 г., Ф. Деланое доказал, что описанный Шагасом микроорганизм не является стадией развития американской трипаномы, и предложил выделить его в отдельный вид *Pneumocystis carinii* [52].

Долгое время *P. carinii* считали безвредным микроорганизмом. Позднее, в 1942 г., была доказана его роль в возникновении интерстициальной плазмоцитарной пневмонии, вспышки которой отмечались у госпитализированных новорожденных (особенно недоношенных) с иммунодефицитными состояниями. Путем проб и ошибок было установлено, что пентамидин является эффективным препаратом для лечения этих пневмоний.

Инфекции, вызванные *P. carinii*, оставались очень редкими до возрастания употребления иммуносупрессивных препаратов, особенно в онкологии. Увеличение числа пневмоцистных пневмоний привело к активному поиску других препаратов. В результате У. Хьюз обнаружил и доказал антипневмоцистную активность ко-тримоксазола, который вскоре стал препаратом выбора для терапии и профилактики пневмоцистной пневмонии.

Новая проблема, связанная с *P. carinii*, появилась в конце 70-х годов, когда в Центры по контролю и профилактике болезней – *Centres for Disease Control* (CDC, США) начали поступать тревожные сообщения о странном новом синдроме – пневмоцистная пневмония развивалась у здоровых молодых людей, обычно гомосексуалистов и наркоманов [4]. По существу это явилось первым упоминанием

о синдроме приобретенного иммунодефицита (СПИД).

### Таксономия

До недавнего времени большинство специалистов относило *P. carinii* к простейшим. Это подтвердилось эффективностью многих противопротозойных и неэффективностью противогрибковых препаратов, а также отсутствием эргостерола и некоторых других веществ в клеточной стенке пневмоцист.

Однако сейчас можно с уверенностью говорить о принадлежности этого микроорганизма к дрожжеподобным грибам, сходным с патогенами растений [14, 52]. Об этом свидетельствуют следующие факты:

- строение стенки цист сходно с таковым у клеток грибов;
- ламеллярная ультраструктура митохондрий (у простейших – тубулярная);
- наличие двух отдельных ферментов – дигидроптероатсинтегазы и дигидрофолатредуктазы, что характерно для грибов, в то время как у простейших эти функции выполняет один бифункциональный фермент;
- стенка цист разрушается зимолазой, как и клеточная стенка дрожжеподобных грибов, содержащих  $\beta$ -1,3-гликан;
- формирование внутрицистных тел напоминает формирование аскоспор аскомицетами;
- гомологичность 16S рРНК с таковой у аскомицет;
- гомологичность 5S рРНК с таковой у примитивных зигомицет;
- гомологичность фактора элонгации EF-3 с таковым у *Saccharomyces cerevisiae* (представитель аскомицет) [10, 12, 14, 52].

Основной вопрос в таксономии пневмоцист – генетическая, а в некоторых случаях и фенотипическая неоднородность самого вида *P. carinii*, что еще в 1994 г. послужило поводом к введению триноминальной номенклатуры, включающей не только название рода и вида, но и название хозяина на латинском языке (например, *Pneumocystis carinii hominis*) [34, 47, 48, 52].

### Жизненный цикл и терминология

Три морфологические формы могут быть идентифицированы при микроскопии: спорозоиты, трофозоиты (1–5 мкм) и цисты (5–8 мкм). Клеточная стенка цист толще, чем у трофозоитов, а при электронной микроскопии выявляется наружный слой, не определяющийся при обычных методах окраски.

Трофозоит плотно прикрепляется к клеточной мембране пневмоцита 1-го типа и пролиферирует. Затем трофозоит округляется, формирует утол-

щенную клеточную стенку и превращается в цисту, содержащую обычно 8 дочерних клеток (спорозоитов), которые затем выходят через поры в стенке цисты и формируют новое поколение трофозоитов.

Кроме того, имеются доказательства о делении клеток внутри цисты путем мейоза.

### Эпидемиология

Природный резервуар и пути передачи *P. carinii* к человеку окончательно не выяснены. Хотя этот микроорганизм обнаружен у многих лабораторных и диких животных и в эксперименте на животных была доказана возможность его передачи, большинство данных свидетельствует о том, что пневмоцистная пневмония не является зоонозом и передается только от человека к человеку.

Более того, показано, что *P. carinii*, выделенные от человека и различных животных, генетически являются гетерогенными, в то время как пневмоцисты, выделенные от человека, являются близкородственными. Это говорит о неоднородности группы микроорганизмов, объединенных под названием *P. carinii*, и о тропности различных представителей этой группы к различным животным и к человеку [34].

Результаты серологических исследований показывают, что большинство людей перенесло асимптомную пневмоцистную инфекцию в первые годы жизни. Так, более 90% взрослых людей имеют антитела к *P. carinii*, а дети в возрасте до 4 лет – 75% [37].

На основании экспериментов на животных и данных аутопсии длительное время предполагалось наличие бессимптомного носительства небольшого количества пневмоцист у подавляющего большинства индивидуумов на протяжении всей жизни. Однако более поздними работами установлено, что пневмоцистная пневмония скорее является реинфекцией, чем аутоинфекцией, а индивидуумы с нормальной иммунной системой не являются носителями пневмоцист. В то же время *P. carinii* являлась случайной находкой при аутопсии (до появления СПИДа) у 8% пациентов с иммунодефицитными состояниями [37].

О возможности распространения инфекции от человека к человеку свидетельствуют следующие данные:

- титры антипневмоцистных антител значительно выше у медицинских работников, контактирующих с больными пневмоцистной пневмонией;
- в воздухе помещений, где находятся больные пневмоцистной пневмонией, определяется ДНК *P. carinii*;
- имеются сообщения о семейных вспышках пневмоцистной пневмонии и эпидемических вспышках в пределах одного отделения [15].

Таблица 1. Клинические состояния, ассоциированные с пневмоцистной пневмонией [9]

Состояния	
Типичные	ВИЧ-инфекция Иммуносупрессивная терапия по поводу: лейкозов солидных злокачественных новообразований пересадки костного мозга пересадки солидных органов системных заболеваний соединительной ткани
Нетипичные	Идиопатическая CD4 <sup>+</sup> -лимфоцитопения Ослабленные, истощенные новорожденные Недоношенные Болезнь Иценко–Кушинга Старческий возраст
Крайне нетипичные	Практически здоровые

Таким образом, если передача от человека к человеку является основным путем распространения пневмоцистной инфекции, необходима изоляция больных пневмоцистной пневмонией от других пациентов с иммунодефицитными состояниями, особенно тех, которым не назначена адекватная противопневмоцистная профилактика.

### Патология и патогенез

Пневмоцистная пневмония – болезнь пациентов с иммунодефицитными состояниями (табл. 1). Дефект клеточного иммунитета является наиболее важным предрасполагающим фактором. В экспериментах на животных изолированный дефект CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов позволяет индуцировать пневмоцистную пневмонию, а введение как сенсibilизированных лимфоцитов, так и специфических антител позволяет снизить число пневмоцист и выраженность клинических проявлений.

До эпидемии ВИЧ-инфекции случаи пневмоцистной пневмонии отмечались исключительно у больных с первичной иммунопатологией или с медикаментозной иммуносупрессией. Из 194 случаев пневмоцистной пневмонии, опубликованных CDC (США) в 1967–1970 гг., 29 были отмечены у детей в возрасте до 1 года, 83% из которых страдали какой-либо первичной иммунопатологией. И напротив, у детей в возрасте старше 1 года на первое место из предрасполагающих факторов выходят приобретенные иммунодефицитные состояния, особенно острый лимфобластный лейкоз.

Так, в одном из педиатрических стационаров (1962–1971 гг.) пневмоцистная пневмония наблюдалась у 4,1% из 1251 ребенка со злокачественными новообразованиями. В том же стационаре за тот же период ни у одного из 1669 детей без злокачественных новообразований и выраженной иммуносупрессии не описано ни одного случая заболевания пневмоцистной пневмонией [18].

У большинства больных СПИДом ко времени первого эпизода пневмоцистной пневмонии число CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов составляет от 50 до 75/мл, а более 90% всех случаев развивается при количестве CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов менее 200/мл. Если пациент с числом CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов менее 200/мл не получает противопневмоцистную профилактику, риск развития пневмоцистной пневмонии составляет 8,4, 18,4 и 33,3% в течение 6, 12 и 36 мес соответственно.

Несмотря на то что первые исследования свидетельствовали о незначительной роли антител в патогенезе пневмоцистной пневмонии, авторы более поздних работ показывают, что гуморальный иммунитет является достаточно важным звеном при этой болезни.

Так, в эксперименте при инфузии Т-лимфоцитов и пересадке клеток селезенки от иммунокомпетентных мышей к мышам с выраженным комбинированным иммунодефицитным состоянием для разрешения пневмоцистной пневмонии была необходима дополнительная инфузия В-лимфоцитов. Более того, в эксперименте введение моноклональных антител или гипериммунной сыворотки против основных антигенных детерминант *P. carinii* обеспечивало видимый эффект при профилактике и лечении пневмоцистной пневмонии.

У человека наиболее часто обнаруживаются антитела против 40 кДа антигена: 71% – у здорового контроля и 48% – у пациентов с иммунодефицитными состояниями [40]. О важности гуморального иммунитета также свидетельствует наличие дефицита антипневмоцистных антител по крайней мере одного изотипа в жидкости, полученной при бронхоальвеолярном лаваже у ВИЧ-инфицированных с пневмоцистной пневмонией по сравнению с ВИЧ-неинфицированными.

Таким образом, в то время как нарушения числа и/или функции Т-лимфоцитов являются тем кри-

тическим иммунодефицитным состоянием, необходимым для развития пневмоцистной инфекции, состояние гуморального иммунитета также, по-видимому, играет определенную роль при пневмоцистной инфекции.

Пневмоцистная пневмония является уникальной болезнью, так как даже в фатальных случаях инфекция редко выходит за пределы легких. Это связано с крайне низкой вирулентностью возбудителя. Однако имеются данные о поражении пневмоцистами костного мозга, лимфатических узлов, селезенки, печени, желудочно-кишечного тракта, сердца, надпочечников и глаз. У большинства таких больных они являются случайной находкой, и лишь у некоторых из них течение болезни проявляется клинически.

По гистологическим признакам болезнь можно разделить на 3 стадии.

*Начальная (I) стадия* 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.

Во *II стадии* наблюдаются десквамация альвеолярного эпителия и повышение количества цист внутри альвеолярных макрофагов. На этой стадии могут появиться первые клинические симптомы болезни.

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

По мере прогрессирования болезни трофозоиты и детрит накапливаются в просвете альвеол вплоть до их полной облитерации, нарушается синтез сурфактанта. При этом резко снижается диффузия газов, развивается дыхательная недостаточность.

Нарушение образования сурфактанта, по-видимому, тесно связано с патофизиологией пневмоцистной пневмонии. При экспериментальной инфекции зарегистрированы изменения фосфолипидов сурфактанта (повышение содержания сфингомиелина и снижение концентрации фосфатидилхолина) и повышение уровня содержания протеина А, регулирующего секрецию и абсорбцию фосфолипидов. Точное значение этих изменений в повреждении легочной ткани не установлено. Однако дефицит фосфолипидов сурфактанта, вероятно, приводит к уменьшению поверхностного натяжения

альвеол, снижению эластичности легких и нарушению вентиляционно-перфузионного соотношения.

Больше известно о протеине А сурфактанта, который связывается с маннозой основного поверхностного гликопротеина *P. carinii* и тем самым усиливает адгезию пневмоцист к пневмоцитам 1-го порядка и снижает фагоцитарную активность альвеолярных макрофагов. Роль сурфактанта подтверждается тем, что при интратрахеальной его инстиляции у лабораторных животных с пневмоцистной пневмонией улучшаются оксигенация и архитекторника легочной ткани.

Функция легких также может нарушаться за счет связанной с иммунным ответом воспалительной реакции. В эксперименте у мышей с пневмоцистной пневмонией на фоне выраженного комбинированного иммунодефицитного состояния при пересадке костного мозга или инфузии CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов происходила эрадикация *P. carinii*. Однако в то же время наблюдалась высокая летальность за счет выраженной локальной воспалительной реакции.

У больных СПИДом часто ухудшается функция легких в первые дни антипневмоцистной терапии. Наличие большого числа нейтрофилов в альвеолярном содержимом коррелирует с более тяжелым течением болезни. Кратковременное применение кортикостероидов или специфических антител перед началом терапии предупреждает ухудшение состояния.

### **Клиника и лабораторная диагностика**

Для больных СПИДом с пневмоцистной пневмонией характерны непродуктивный кашель в течение нескольких недель, прогрессирующая одышка и субфебрильная температура тела. У ВИЧ-негативных пациентов болезнь обычно прогрессирует быстрее. На рентгенограмме органов грудной полости могут выявляться разнообразные изменения или же могут вовсе отсутствовать.

Разработаны различные критерии и алгоритмы (рис. 1) обследования пациентов в целях диагностики пневмоцистной пневмонии [14, 17]. Так, в Центральном госпитале Сан-Франциско (США) обследование пациента на наличие пневмоцист проводится в случаях:

- 1) ВИЧ-инфекции (или подозрение на нее) или какого-либо другого выраженного иммунодефицитного состояния;
- 2) клинической респираторной симптоматики;
- 3) хотя бы одного из доказательств поражения легких – данные рентгенографии, снижение диффузии СО<sub>2</sub> или изменение накопления в легких цитрата галлия-67.

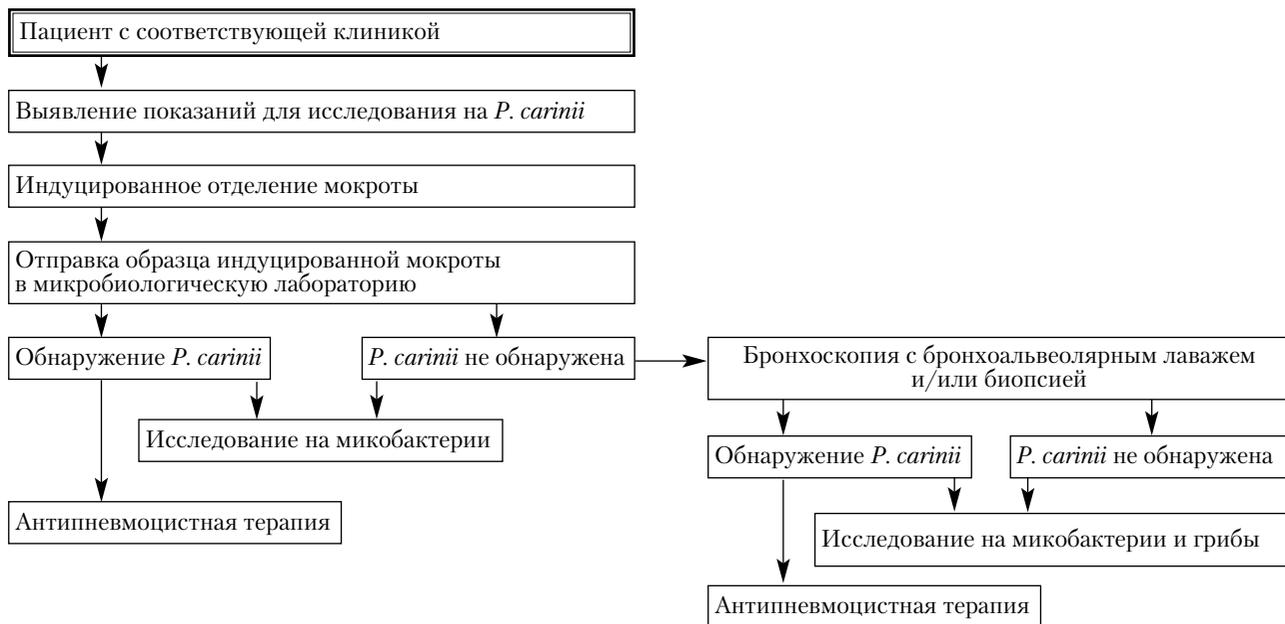


Рис. 1. Один из алгоритмов обследования больных с подозрением на пневмоцистную пневмонию [14]

Для обнаружения *P. carinii* может быть использован различный клинический материал:

- свободно отделяемая мокрота;
- индуцированная мокрота;
- жидкость, полученная при бронхоальвеолярном лаваже;
- трахеальный аспират;
- трансбронхиальный биоптат;
- материал, полученный при открытой биопсии легких.

Разработано множество непрямых диагностических тестов и алгоритмов, например определение уровня активности лактатдегидрогеназы, изменение  $pO_2$ , различные методы сканирования, функциональные тесты. Однако для точной постановки диагноза необходима визуализация микроорганизма в клиническом материале.

Следует отметить, что исследование мокроты обычными методами практически не позволяет этого добиться, за исключением, пожалуй, использования *полимеразной цепной реакции* (ПЦР). Кроме того, существуют определенные трудности при получении мокроты, так как кашель у больных пневмоцистной пневмонией, как правило, непродуктивный.

**Индукционное отделение мокроты** достигается с помощью ингаляции гипертонического (3%) раствора NaCl, и у больных СПИДом по эффективности сравнимо с бронхоскопической диагностикой (60–90%). Индуцированное отделение мокроты обладает такими несомненными достоинствами, как низкая стоимость и высокая безопасность для пациента. Однако при этом пациенты в большом количе-

стве выделяют пневмоцисты во внешнюю среду, подвергая тем самым опасности окружающих. Кроме того, у пациентов, неинфицированных ВИЧ, пневмоцисты в мокроте обнаруживаются гораздо реже.

**Бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ)** является стандартной процедурой, применяемой для диагностики пневмоцистной пневмонии во всем мире. Для этого через бронхоскоп (введенный в периферический бронх обычно правой средней доли) дробно (по 20–30 мл) инстиллируется 100–250 мл стерильного физиологического раствора. После введения каждой порции содержимое аспирируется. Когда объем аспирата достигает 50 мл, полученный материал центрифугируется, осадок окрашивается (табл. 2) и исследуется на наличие *P. carinii*.

При этом методе исследования пневмоцисты обнаруживаются у 84–97% больных пневмоцистной пневмонией, за исключением пациентов, получающих ингаляционно пентамидин, и при локализации инфекции в верхних отделах легких.

При двустороннем БАЛ чувствительность метода возрастает, по данным одного из исследований, с 84 до 94% по сравнению с односторонним БАЛ [36].

Направленная (со стороны поражения по данным рентгенографии) мультидолевая бронхоскопия с БАЛ и последующей окраской полученного материала моноклональными антителами позволяет повысить чувствительность метода до 98% [31].

У больных пневмоцистной пневмонией с фокальными инфильтратами и при отрицательном результате предшествующего БАЛ комбинация

Таблица 2. Сравнение различных методов окраски, используемых для детекции *P. carinii* [14]

Метод окраски	Необходимое время	Стенка цисты	Трофозоиты и внутрицистные элементы	Преимущества	Недостатки
По Гимзе	30–60 мин	Не окрашивается. Выглядит как чистое кольцевидное пространство вокруг внутрицистных элементов	Ядра красно-пурпурные, цитоплазма светло-синяя	Низкая стоимость, простота, окрашивает все формы пневмоцист, большинство других патогенов, соматические клетки	Необходимость эксперта для дифференцировки пневмоцист от соматических клеток
Гимзаподобные экспресс-окраски (например, Diff-Quik)	< 5 мин	–/–	–/–	–/–	–/–
Иммунофлюоресценция	30 мин	Яблочко-зеленая флюоресценция. Содержимое цист не окрашивается	Выглядят как маленькие многоугольные структуры, обрамленные яблочко-зеленой флюоресценцией. Ядра не окрашиваются	Высокие надежность, чувствительность и специфичность	Необходимость флюоресцентного микроскопа, высокая стоимость реагентов
По Гомори–Грокотту (метенаминовым серебром)	6–24 ч (обычн.) 1–2 ч (быстр.)	От коричневого до черного	Не окрашиваются	Легкость обнаружения цист	Длительность окраски, относительно высокая стоимость, использование сильных кислот, трофозоиты, внутриклеточные элементы и соматические клетки не окрашиваются
Толуидиновым синим	1–6 ч	От фиолетового до пурпурного	Не окрашиваются	Легкость обнаружения цист	Те же
Калькофтором белым	< 5 мин	От бело-голубого до зеленого (зависит от фильтра). Интенсивно флюоресцирует	Не окрашиваются	Низкая стоимость, быстрота, простота, отличная визуализация цист	Необходимость флюоресцентного микроскопа, использование сильных щелочей, окрашиваются другие грибы, необходимость эксперта для дифференцировки пневмоцист от других грибов, трофозоиты и внутрицистные элементы не окрашиваются
По Граму–Вейгерту	< 5 мин	Не окрашивается	Внутрицистные элементы пурпурные, трофозоиты окрашиваются очень слабо	Обычно доступна в цитологических лабораториях	Слабое окрашивание, в связи с чем нужен опытный специалист
По Папаниколау	1–6 ч	Не окрашивается	Внутрицистные элементы пурпурные, трофозоиты окрашиваются очень слабо	Обычно доступна в цитологических лабораториях	Слабое окрашивание, в связи с чем нужен опытный специалист

направленного БАЛ и трансбронхиальной биопсии позволяет обнаружить *P. carinii* в 90% случаев [3].

**Трансбронхиальная биопсия (ТББ).** При технически правильном заборе материала, содержащего не менее 25 неповрежденных аль-

веол, чувствительность метода приближается к таковой при БАЛ.

Комбинация ТББ и БАЛ позволяет обнаружить пневмоцисты практически в 100% случаев. Однако при ТББ у около 10% пациентов наблюдаются такие серьезные осложнения, как пневмоторакс и

кровотечение, что существенно ограничивает применение этого метода исследования. Более того, по результатам одного из исследований (ТББ+БАЛ), при окраске моноклональными антителами ТББ не улучшает его данные, а только увеличивает количество осложнений [36].

**Полимеразная цепная реакция** – один из наиболее перспективных методов диагностики пневмоцистной инфекции, особенно у новорожденных, когда трудно получить адекватный материал для других методов исследования [44, 45, 48]. Применение ПЦР также может значительно повысить диагностическую чувствительность исследования мокроты. Так, в одном из исследований чувствительность ПЦР для индуцированной мокроты у пациентов с документированной пневмоцистной пневмонией составила 100% по сравнению с 38–53% при окраске толудиновым синим и с антителами [32].

## Лечение

Существует 4 основных препарата, рекомендуемых большинством руководств по терапии инфекционных болезней: ко-тримоксазол, пентамидин, триметрексат и атоваквон.

**Пентамидин** (пентамидина изотионат) был первым препаратом для лечения пневмоцистной пневмонии [19]. С 1958 по 1962 г., благодаря использованию в европейских странах пентамидина в виде монотерапии, летальность от пневмоцистной пневмонии снизилась с 50 до 3,5%. До 1982 г. препарат вводился исключительно внутримышечно. С началом эпидемии СПИДа начали вводить его внутривенно, что позволило несколько снизить частоту локальных реакций.

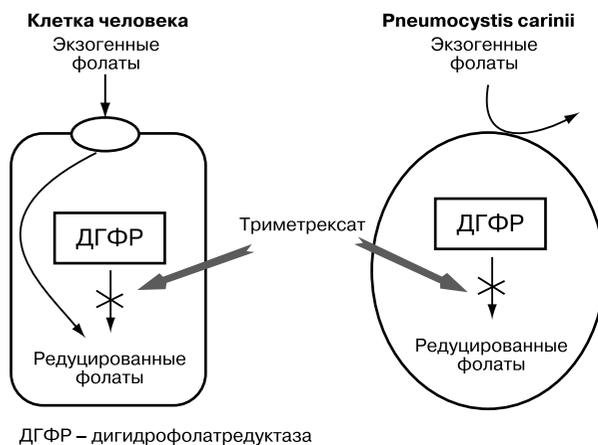
Системное применение пентамидина связано с множеством нежелательных реакций, которые отмечаются примерно у 50% пациентов и включают гемотоксичность, нарушения углеводного обмена, гипотензию и развитие стерильных абсцессов. В настоящее время разработана форма пентамидина для ингаляционного применения. Однако этот путь введения препарата не является предпочтительным и используется только с профилактической целью.

**Триметоприм/сульфаметоксазол (ко-тримоксазол)**. Назначается в высоких дозах: внутрь – 20 мг/(кг·сут) триметоприма и 100 мг/(кг·сут) сульфаметоксазола в 4 приема; внутривенно – 15 мг/(кг·сут) триметоприма и 75 мг/(кг·сут) сульфаметоксазола (4 введения). С 1975 г. является препаратом выбора для лечения и особенно для профилактики пневмоцистной пневмонии [19, 22].

Однако в таких дозах этот препарат также вызывает множество нежелательных реакций. Данные ис-

следований свидетельствуют о сравнимой клинической эффективности ко-тримоксазола и пентамидина. Механизм действия ко-тримоксазола связан с ингибированием продукции фолиевой кислоты, необходимой для синтеза ДНК. При секвенировании штаммов, выделенных у пациентов при неэффективной профилактике пневмоцистной пневмонии ко-тримоксазолом, обнаружены однотипные мутации (замена двух аминокислот в месте связывания как субстрата, так и сульфаниламидов), что говорит о возможности развития приобретенной резистентности к сульфаниламидам и ко-тримоксазолу [28].

**Атоваквон** (лекарственная форма только для приема внутрь) менее токсичен, но и менее эффективен, чем ко-тримоксазол [22].



**Рис. 2.** Триметрексат: селективная токсичность

Механизм действия атоваквона связан с его структурным сходством с убихиноном, являющимся важным компонентом дыхательной цепи. Предназначен для лечения пневмоцистной инфекции легкой и средней степени тяжести у пациентов с непереносимостью ко-тримоксазола.

**Триметрексат** (лекарственная форма только для внутривенного применения) является аналогом метотрексата.

Механизм действия триметрексата основан на нарушении синтеза фолиевой кислоты за счет ингибирования дигидрофолатредуктазы (рис. 2).

**Триметрексат должен применяться только вместе с препаратами фолиевой кислоты, обычно с лейковорином.** Его нельзя принимать при беременности и кормлении грудью. В связи с высокой тератогенностью препарата пациент должен избегать половых контактов по крайней мере в течение 6 мес после окончания лечения. По клинической эффективности триметрексат несколько уступает ко-тримоксазолу и предназначен для лечения от легкой до тяжелой пневмоцистной инфекции

при непереносимости или неэффективности другой терапии [1].

Триметрексат является высоколипофильным веществом, хорошо проникающим в клетки как пневмоцист, так и макроорганизма. Как и ко-тримоксазол, триметрексат нарушает синтез фолиевой кислоты за счет ингибирования дигидрофолатредуктазы. Однако в отличие от клеток человека *P. carinii* способна утилизировать экзогенные фолаты. Клетки же макроорганизма, напротив, могут быть защищены путем введения экзогенных фолатов.

**Кортикостероиды** могут улучшить состояние пациента и снизить степень дыхательной недостаточности в первые несколько дней применения, вероятно, за счет снижения активации нейтрофилов, особенно во время начала терапии пневмонии с тяжелым клиническим течением противопневмоцистными препаратами. Однако следует заметить, что более продолжительное применение глюкокортикоидов (свыше 3–5 дней) ухудшает прогноз [2].

Предложено множество других схем лечения: дапсон, клиндамицин + примакхин, дапсон + триметоприм, дапсон + приметамин, эритромицин + сульфисоксазол, тербинафин, эфлорнитин и др. [5, 7, 21, 29, 50].

В настоящее время разрабатываются новые классы противогрибковых антибиотиков, активных в отношении *P. carinii*, – пневмокандины и бенаномидины.

Механизм действия пневмокандинов, пептидов по химической структуре (МК-991), заключается в нарушении синтеза клеточной стенки за счет ингибирования 1,3-β-D-гликансинтетазы, в то время как бенаномидины связываются с маннозопротеинами плазматической мембраны, что вызывает ее повреждение и осмотический лизис пневмоцист [8, 43, 46]. Одним из новых классов противогрибковых препаратов, высокоактивных в отношении пневмоцист, являются сордарины (GM193663, GM211676, GM222712, GM237354) [16].

Ведется поиск и разработка новых препаратов, активно действующих на *P. carinii*, из уже известных групп. Это, в частности, WR6026 – представитель 8-аминохинолинов, а также новые (неклассические антифолаты) селективные ингибиторы дигидрофолатредуктазы [11, 41].

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

## Профилактика

**Первичная профилактика** служит для предотвращения первого эпизода заболевания. Большинство руководств основным критерием для начала профилактики считается снижение числа CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов ниже 200.

**Вторичная профилактика** подразумевает постоянный прием противопневмоцистного препарата после первичного эпизода пневмоцистной инфекции.

Так как ни один из препаратов, в том числе и наиболее часто используемый с этой целью ко-тримоксазол, не обеспечивает абсолютной эрадикации пневмоцист, профилактика должна продолжаться ровно столько, сколько соответствующее иммунодефицитное состояние [13]. Нет никаких сомнений по поводу необходимости вторичной профилактики пневмоцистной пневмонии. Однако когда начинать первичную профилактику, до сих пор нет единого мнения [27, 53]. Большинство авторов считает, что профилактика пневмоцистной пневмонии должна проводиться всем взрослым с количеством CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов менее 200/мкл:

- пациентам с персистирующими конституциональными симптомами, характерными для иммунодефицитных состояний, таких, как орофарингеальный кандидоз, лихорадка выше 37,5 °С и более 2 нед;
- пациентам с эпизодом пневмоцистной пневмонии в анамнезе.

Таблица 3. **Рекомендации по профилактике пневмоцистной пневмонии у детей [23]**

Возраст/ВИЧ-статус	Профилактика	Мониторинг CD4 <sup>+</sup> -лимфоцитов
До 4–6 нед/ВИЧ-контакт	Нет	1 мес
4–6 нед/ВИЧ-контакт	Да	3 мес
4–12 мес		
ВИЧ-инфицированный или неопределенный	Да	6, 9 и 12 мес
ВИЧ-инфицирование исключено*	Нет	Нет
1–5 лет/ВИЧ-инфицирование	Да, если CD4 < 500 в 1 мкл или < 15%	Каждые 3–4 мес**
6–12 лет/ВИЧ-инфицирование	Да, если CD4 < 200 в 1 мкл или < 15%	Каждые 3–4 мес**

\* ВИЧ исключается при отрицательном результате 2 или более диагностических тестов (ПЦР или культуральный метод), оба проведенных в возрасте > 1 мес и один – в возрасте ≥ 4 мес, или 2 или более негативных теста определения специфического IgG в возрасте > 6 мес при отсутствии клинических проявлений, характерных для ВИЧ-инфекции.

\*\* Чаше, если число CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов или их процент при предыдущем определении приближался к пограничным значениям.

Для детей в возрасте старше 6 лет критерии начала профилактики такие же, как и для взрослых, для детей младше 6 лет критерии приведены в табл. 3.

Наиболее часто используемыми препаратами для профилактики пневмоцистной пневмонии являются ко-тримоксазол и пентамидин (ингаляционно).

По данным контролируемых клинических исследований, ко-тримоксазол является более эффективным (более 95%), но и более токсичным препаратом по сравнению с ингаляционным пентамидином. У взрослых рекомендуемая доза ко-тримоксазола составляет 160 мг триметоприма и 800 мг сульфаметоксазола по 1–2 раза в день или 3 раза в неделю, у детей – 150 мг триметоприма и 750 мг сульфаметоксазола на 1 м<sup>2</sup> поверхности тела в сутки каждый день или 3 раза в неделю. Кроме профилактики пневмоцистной пневмонии ко-тримоксазол позволяет также предупредить развитие инфекций, вызванных *Toxoplasma gondii*, *Nocardia asteroides*, *Listeria monocytogenes*, а также бактериальные пневмонии и инфекции мочевыводящих путей.

Аэрозоль пентамидаина у детей старше 5 лет и у взрослых применяется с помощью небулайзера в

дозе 300 мг в месяц. Наиболее частыми нежелательными реакциями (30–40% пациентов) при ингаляционном применении пентамидаина являются кашель и бронхоспазм, обратимые при назначении бета-адреномиметиков. Другая возможная проблема – трудность диагностики пневмоцистной пневмонии, развившейся на фоне ингаляционного применения пентамидаина вследствие атипичности клинических проявлений (верхнедолевое расположение инфильтратов, повышение риска развития пневмоторакса, экстрапульмональная диссеминация инфекции).

Препаратом для профилактики пневмоцистной пневмонии является также дапсон – в виде монотерапии или в комбинации с антифолатами [20, 35]. По результатам проведенных исследований, можно сказать, что режимы профилактики с применением дапсона являются эффективными, но токсичными.

В последнее время появились работы, посвященные вопросу иммунизации против *Pneumocystis carinii*. Однако ожидание появления антипневмоцистной вакцины пока преждевременно [12, 39, 49].

## Литература

1. Allegra C.J. et al. Trimetrexate for the treatment of *P. carinii* pneumonia in patients with acquired immunodeficiency syndrome // *N. Engl. J. Med.* – 1987. – Vol. 317. – P. 978–985.
2. Barone S.R. et al. Increased survival of young infants with *P. carinii* pneumonia and acute respiratory failure with early steroid administration // *Clin. Infect. Dis.* – 1994. – Vol. 19. – P. 212–213.
3. Cadranel J. et al. Site-directed bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy in HIV-infected patients with pneumonia // *Amer. J. Resp. Crit. Care Med.* – 1995. – Vol. 152. – P. 1103–1106.
4. Centers for Disease Control. Pneumocystis pneumonia – Los Angeles // *MMWR.* – 1981. – Vol. 30. – P. 250–252.
5. Cirioni O. et al. In-vitro activity of terbinafine, atovaquone and co-trimoxazole against *Pneumocystis carinii* // *J. Antimicrob. Chemother.* – 1995. – Vol. 36. – P. 740–742.
6. Cirioni O. et al. In-vitro activity of lytic peptides alone and in combination with macrolides and inhibitors of dihydrofolate reductase against *Pneumocystis carinii* // *J. Antimicrob. Chemother.* – 1998. – Vol. 42. – P. 445–451.
7. Contini C. et al. Structural changes in rat *Pneumocystis carinii* surface antigens after terbinafine administration in experimental *P. carinii* pneumonia // *J. Antimicrob. Chemother.* – 1999. – Vol. 43. – P. 301–304.
8. De Luccia A.J., Walsh T.J. Antifungal peptides: novel therapeutic compounds against emerging pathogens // *Antimicrob. Agent Chemother.* – 1999. – Vol. 1. – P. 1–11.
9. Dube M.P., Sattler F.R. *Pneumocystis* // D. Armstrong, J. Cohen, eds. *Infectious Diseases.* – 1999. – Vol. 8. – P. 30.1–30.6.
10. Edman J.C. et al. Ribosomal RNA sequences shows *Pneumocystis carinii* to be member of the fungi // *Nature.* – 1988. – Vol. 334. – P. 519–522.
11. Gangjee A. et al. Selective *Pneumocystis carinii* dihydrofolate reductase inhibitors: design, synthesis, and biological evaluation of new 2,4-diamino-5-substituted-furo [2,3-d]pyrimidines // *J. Med. Chem.* – 1998. – Vol. 41. – P. 1263–1271.
12. Gigliotti F. et al. Immunisation with *Pneumocystis carinii* gpA is immunogenic but not protective in a mouse model of *P. carinii* pneumonia // *Infect. Immun.* – 1998. – Vol. 66. – P. 3179–3182.
13. Gordon S.M. et al. Should prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in solid organ transplant recipients ever be discontinued? // *Clin. Infect. Dis.* – 1999. – Vol. 28. – P. 240–246.
14. Hadley W.K., Valerie L. *Pneumocystis* // P.R. Murray et al., eds. *Manual Clin. Microbiol.* – 1995. – Vol. 62. – P. 738–748.
15. Helweg-Larsen J. et al. Clusters of *Pneumocystis carinii* pneumonia: analysis of person-to-person transmission by genotyping // *Q. J. Med.* – 1998. – Vol. 91. – P. 813–820.
16. Herreros E. et al. Sordarins: in vitro activities of new

- antifungal derivatives against pathogenic yeasts, *Pneumocystis carinii*, and filamentous fungi // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1998. – Vol. 42. – P. 2863–2869.
17. Huang L. et al. Performance of an algorithm to detect *P. carinii* pneumonia in symptomatic HIV persons // *Chest.* – 1999. – Vol. 115. – P. 1025–1032.
  18. Huges W.T. et al. *P. carinii* pneumonitis in children with malignancies // *J. Pediatr.* – 1973. – Vol. 82. – P. 404–415.
  19. Huges W.T. et al. Comparison of pentamidine isethionate and trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of *P. carinii* pneumonia // *J. Pediatr.* – 1978. – Vol. 92. – P. 185.
  20. Huges W.T. et al. Prevention of *P. carinii* pneumonitis in AIDS patients with weekly dapsone // *Lancet.* – 1990. – Vol. 2. – P.1066.
  21. Huges W.T., Killmar J.T. Synergistic anti- *P. carinii* effects of erythromycin and sulfisoxazole // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 1991. – Vol. 4. – P. 532–537.
  22. Huges W.T. et al. Comparison of atovaquone (566C80) with trimethoprim-sulfamethoxazole to treat of *P. carinii* pneumonia in patients with AIDS // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 328. – P.1521.
  23. Huges W.T., Anderson D.C. *Pneumocystis carinii* pneumonia // R.D. Feigin, J.D. Cherry, eds. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases.* – 1998. – P. 2490–2499.
  24. Huges W.T. *Pneumocystis carinii* pneumonia // S.L. Gorbach, J.G. Bartlett, N.B. Blacklow, eds. *Infectious Diseases.* – 1998. – P. 601–605.
  25. Huges W.T. et al. Effects of aerosolized synthetic surfactant, atovaquone, and combination of these on murine *Pneumocystis carinii* pneumonia // *J. Infect. Dis.* – 1998. – Vol. 177. – P. 1046–1056.
  26. Horowitz H.W., Wormser G.P. Atovaquone compared with dapsone to prevent *Pneumocystis carinii* pneumonia // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340. – P. 1512–1513.
  27. Kaplan J.E. et al. Risk factors for primary *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected adolescent and adult in the United States: reassessment of indications for chemoprophylaxis // *J. Infect. Dis.* – 1998. – Vol. 178. – P. 1126–1132.
  28. Kazanjian P. et al. *Pneumocystis carinii* mutations associated with sulfa and sulfone prophylaxis failures in AIDS patients // *AIDS.* – 1998. – Vol. 12. – P. 873–878.
  29. Kirby H.B. et al. *P. carinii* pneumonia treated with pyrimethamine and sulfadiazine // *Ann. Intern. Med.* – 1971. – Vol. 75. – P. 505–509.
  30. Koneman E.W. et al. *Pneumocystis carinii* // E.W. Koneman et al., eds. *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology.* – 1997. – Vol. 19. – P. 1140–1143.
  31. Levine S.J. et al. Diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia by multiple lobe, site-directed bronchoalveolar lavage with immunofluorescent antibody staining in HIV-infected patients receiving aerosolized pentamidine prophylaxis // *Amer. Rev. Respir. Dis.* – 1992. – Vol. 146. – P. 838–843.
  32. Lipschik G.Y. et al. Improved diagnosis of *Pneumocystis carinii* infection by polymerase chain reaction on induced sputum and blood // *Lancet.* – 1992. – Vol. 340. – P.203–206.
  33. Mateos S. et al. Elevated non-transferrin bound iron in the lungs of patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia // *J. Infect.* – 1999. – Vol. 38. – P. 18–21.
  34. Mazars E., Dei-Cas E. Epidemiological and taxonomic impact on *Pneumocystis* biodiversity // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* – 1998. – Vol. 22. – P. 75–80.
  35. McIntosh K. et al. Toxicity and efficacy of daily vs. weekly dapsone for prevention of *P. carinii* pneumonia in children infected with human immunodeficiency virus // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1999. – Vol. 18. – P. 432–439.
  36. Meduri G.U. et al. Bilateral bronchoalveolar lavage in the diagnosis of opportunistic pulmonary infections // *Chest.* – 1991. – Vol. 100. – P. 1272–1276.
  37. Meuwissen J.H.E. et al. Parasitologic and serologic observations of infection with *Pneumocystis* in humans // *J. Infect. Dis.* – 1977. – Vol. 136. – P. 43–49.
  38. O'Donnell W.J. et al. Clearance of *Pneumocystis carinii* cysts in acute *P. carinii* pneumonia – assessment by serial sputum induction // *Chest.* – 1998. – Vol. 114. – P. 1264–1268.
  39. Pascale J.M. et al. Intranasal immunization confers protection against murine *Pneumocystis carinii* lung infection // *Infect. Immun.* – 1999. – Vol. 67. – P. 805–809.
  40. Peglow S.L. et al. Serologic responses to *Pneumocystis carinii* antigens in health and disease // *J. Infect. Dis.* – 1990. – Vol. 161. – P. 296–306.
  41. Petty B.G. et al. Escalating multiple-dose safety and tolerance study of oral WR6026 in HIV-infected subjects // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.* – 1999. – Vol. 21. – P. 26–32.
  42. Pixley F.J. et al. Mitochondrial gene sequences show fungal homology for *Pneumocystis carinii* // *Mol. Microbiol.* – 1991. – Vol. 5. – P. 1347–1351.
  43. Powles M.A. et al. Efficacy of MK-991 (L-743,872), a semisynthetic pneumocandin, in murine models of *Pneumocystis carinii* // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1998. – Vol. 42. – P. 1985–1989.
  44. Rabadonirina M. et al. Detection of *Pneumocystis carinii* DNA in blood samples from human immunodeficiency virus-infected patients by nested PCR // *J. Clin. Microbiol.* – 1999. – Vol. 37. – P.127–131.
  45. Sandhu G.S. et al. Laboratory diagnosis of *Pneumocystis carinii* infections by PCR directed to genes coding for mitochondrial 5S and 28S ribosomal RNA // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 1999. – Vol. 33. – P. 157–162.
  46. Schmatz D.M. et al. Treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia with 1,3-b-glucan synthesis inhibitors // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 1990. – Vol. 87. – P. 5950–5954.
  47. Stringer J.R., Cushion M.T. The genom of *Pneumocystis carinii* // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* – 1998. – Vol. 22. – P. 15–26.
  48. Tamburrini E. et al. Potential impact of *Pneumocystis carinii* genetic diversity on the molecular detection in human host // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* – 1998. – Vol. 22. – P.37–49.
  49. Theus S.A. et al. Immunization with the major surface glycoprotein of *Pneumocystis carinii* elicits a protective

- response // *Vaccine*. – 1998. – Vol. 16. – P. 1149–1157.
50. Toma E. et al. Clindamycin with primaquine vs. trimethoprim-sulfamethoxazole therapy for mild and moderately severe *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS // *Clin. Infect. Dis.* – 1998. – Vol. 27. – P. 524–530.
51. Walzer P.D. *Pneumocystis carinii* // G.L. Mandell, J.E. Bennett, R. Dolin, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's. Principles and Practice of Infectious Diseases*. – 1995. – P. 2475–2487.
52. Weverling G.J. et al. Discontinuation of *Pneumocystis carinii* prophylaxis after start of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection // *Lancet*. – 1999. – Vol. 353. – P. 1293–1298.
53. Wakefield A.E. Genetic heterogeneity in *Pneumocystis carinii* // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* – 1998. – Vol. 22. – P. 5–13.