

# Интерстициальные заболевания легких у лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека

Е.В. Корж<sup>1,2</sup>

- <sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М.Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 283003, Россия, Донецкая Народная Республика, Донецк, пр. Ильича, 16
- <sup>2</sup> Республиканская клиническая туберкулезная больница Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики: 283001, Россия, Донецкая Народная Республика, Донецк, пр. Ильича, 104а

## Резюме

Вопросы диагностики интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) у лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), остаются недостаточно изученными. **Целью** работы явилась демонстрация подходов к диагностике ИЗЛ у ВИЧ-инфицированных больных при различных уровнях CD4-лимфоцитов. Представлен анализ литературных данных, приведены клинические наблюдения ИЗЛ у ВИЧ-инфицированных лиц ( $n = 2$ ), содержание CD4-лимфоцитов у которых составляло 677 (37,5 %) и 1 (0,21 %) кл. / мкл. Пациенты длительное время наблюдались и лечились у специалистов пульмонологического профиля, в т. ч. получали противотуберкулезную химиотерапию. У пациента с уровнем CD4-лимфоцитов 677 кл. / мкл в отсутствие микобактерий туберкулеза в мокроте при прогрессирующем развитии дыхательной недостаточности (ДН), динамике компьютерно-томографического паттерна от обширных зон «матового стекла» до формирования в течение 2 лет ретикулярных изменений и «сотового» легкого установлен диагноз идиопатический легочный фиброз. У пациентки с уровнем CD4-лимфоцитов 1 кл. / мкл, характерными клиническими проявлениями нарастающей ДН на фоне диффузного интерстициального пневмофиброза, при отсутствии бактериовыделения, эффекта от антимикобактериального, антибактериального и противогрибкового лечения на протяжении 7 мес., исключения других причин поражения легких диагностирована неспецифическая интерстициальная пневмония. **Заключение.** Продемонстрировано развитие интерстициального фиброзирующего легочного процесса неинфекционной этиологии у ВИЧ-инфицированных пациентов с различным состоянием Т-хелперного звена иммунитета. При исключении оппортунистических инфекций и влияния других факторов и сопутствующих заболеваний у данных пациентов диагностированы различные формы идиопатической интерстициальной пневмонии. Вместе с тем, согласно сообщениям о прямом повреждающем воздействии вируса на легочную паренхиму, следует также предположить возможность ВИЧ-ассоциированного интерстициального легочного фиброза.

**Ключевые слова:** интерстициальные заболевания легких, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция).

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов автором не заявлен.

**Финансирование.** Финансовая поддержка отсутствовала.

**Этическая экспертиза.** Данное исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. От пациентов У. и Д. получено письменное добровольное информированное согласие (от 29.11.21 и 03.10.22 соответственно) на публикацию описания клинического наблюдения, результатов обследования и лечения.

© Корж Е.В., 2023

Для цитирования: Корж Е.В. Интерстициальные заболевания легких у лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека. *Пульмонология*. 2023; 33 (6): 841–848. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-841-848

# Interstitial lung diseases in persons infected with human immunodeficiency virus

Elena V. Korzh<sup>1,2</sup>

- <sup>1</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “M.Gorky Donetsk National Medical University”, Healthcare Ministry of the Russian Federation: pr. Il'icha 16, Donetsk, 283003, Donetsk People's Republic, Russia
- <sup>2</sup> Republican Clinical Tuberculosis Hospital, Healthcare Ministry of the Donetsk People's Republic: pr. Il'icha 104a, Donetsk, 283001, Donetsk People's Republic, Russia

## Abstract

Diagnosis of interstitial lung diseases (ILD) in individuals infected with the human immunodeficiency virus (HIV) remains poorly understood. **The purpose** of the work was to demonstrate approaches to the diagnosis of ILD in HIV-infected patients with different levels of CD4 lymphocytes. An analysis of literature data and clinical observations of ILD in HIV-infected individuals ( $n = 2$ ) whose CD4 lymphocyte count was 677 (37.5%) and 1 (0.21%) cells/ $\mu$ l are presented. The patients were observed and treated for a long time by pulmonology specialists, including anti-tuberculosis chemotherapy. The patient with CD4 lymphocyte count of 677 cells/ $\mu$ l in the absence of *Mycobacterium tuberculosis* in the sputum had an established diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis with the progressive development of respiratory failure and progression of the computed tomographic pattern from large areas of “ground glass” to the formation of reticular changes and “honeycomb” lung within 2 years. The patient with CD4 count of 1 cell/ $\mu$ l was diagnosed with nonspecific interstitial pneumonia based on characteristic clinical manifestations of increasing respiratory failure against the background of diffuse interstitial pneumofibrosis in the absence of bacterial excretion, the effects of antimycobacterial, antibacterial and antifungal treatment for 7 months, and excluding other causes of lung damage. **Conclusion.** The development of interstitial fibrosing pulmonary process of non-infectious etiology in HIV-infected patients with different states of T-helper immunity has been demonstrated. After excluding opportunistic infections, the influence of other factors, and concomitant diseases, these patients were diagnosed with various forms

of idiopathic interstitial pneumonia. However, existing reports of the direct damaging effects of the virus on the pulmonary parenchyma also suggest the possibility of HIV-associated interstitial pulmonary fibrosis.

**Key words:** interstitial lung diseases, HIV infection.

**Funding.** There was no financial support for the study.

**Conflict of interests.** The author did not declare any conflicts of interest.

**Ethical expertise.** This study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration of the World Medical Association. Informed voluntary consents were signed by patient U. and patient D. on 29.11.21 and 03.10.22, respectively, for the publication of the clinical case, the results of examination, and treatment.

© Korzh E.V., 2023

For citation: Korzh E.V. Interstitial lung diseases in persons infected with human immunodeficiency virus. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (6): 841–848 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-841-848

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) включают в себя большое количество клинических форм патологии органов дыхания, основу которых составляет поражение преимущественно легочного интерстиция. В настоящее время наиболее распространена классификация, согласно которой, ИЗЛ подразделяются на 4 большие группы:

- ИЗЛ с известными причинами;
- идиопатические интерстициальные пневмонии (ИИП);
- гранулематозы;
- редкие ИЗЛ [1].

Наиболее многочисленную группу представляют ИИП, основу которых составляет неинфекционное воспаление легочного интерстиция с исходом в распространенный пневмофиброз и нарушение архитектоники легочной ткани. ИИП являются заболеваниями неизвестной природы с общими клиническими проявлениями в виде прогрессирующей дыхательной недостаточности (ДН), схожими компьютерно-томографическими (КТ) и гистологическими признаками [2, 3]. Механизмы развития, факторы риска, принципы классификации, диагностики и лечения ИИП остаются неясными и продолжают широко обсуждаться в международных научных кругах [4]. Среди ИИП наиболее часто (40–60 %) встречается идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), диагноз устанавливается при исключении других причин развития пневмофиброза и основывается на характерных данных КТ высокого разрешения (КТВР) с наличием картины обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) [3, 5, 6]. По современным представлениям, характерная картина ОИП по данным КТВР согласуется с гистологическими признаками ОИП в 90–100 % случаев и включает в себя базальные и периферические ретикулярные изменения, «сотовое» легкое в виде субплевральных кист диаметром 3–10 мм с четкими толстыми стенками, тракционные бронхоэктазы. Наличие достоверных КТ-признаков признается достаточным для диагностики ИЛФ без биопсии легкого [5, 7]. У большинства пациентов ИЛФ протекает прогрессивно, ремиссия заболевания наблюдается редко. Обострение проявляется нарастанием одышки и ДН, появлением новых зон уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» на фоне уже имеющихся ретикулярных изменений и «сотового легкого» [8]. В последние годы появляются сообщения, что в некоторых случаях ИЛФ может наступить длительная ремиссия со стабилизацией процесса. Общим мнением является необходимость дальнейшего совершенствования клинических алгоритмов диагностики и ведения пациентов с ИИП, особенно при отсутствии морфологической верификации диагноза и характерных изменений по данным КТВР [4].

Наряду с ИЛФ одной из наиболее часто встречающихся форм ИИП является неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП), морфологический паттерн которой может быть как идиопатическим, так и свойственным другим известным заболеваниям [9]. Существуют различные гипотезы развития НСИП, важная роль отводится иммунологическим нарушениям с вовлечением Т-лимфоцитов, хроническому воспалению и персистирующим вирусным инфекциям, способным поддерживать патологические аутоиммунные реакции. КТ-картина НСИП представлена смешанным паттерном выраженных в той или иной степени феноменов «матового стекла», участков консолидации, симметричных ретикулярных изменений в периферических субплевральных отделах. Подчеркивается, что для окончательной верификации диагноза необходима биопсия легких.

Ведущим клиническим симптомом всех ИИП является прогрессирующая ДН, которая выражается в нарушении показателей функции внешнего дыхания, однако диагностически значимыми считаются морфологические и рентгенологические критерии. Несмотря на множество одинаковых моментов, морфологическая картина, обуславливающая особенности клинической картины, ответ на терапию и прогноз выделяемых форм ИИП, принципиально разная [10]. Основными паттернами при диагностике различных форм ИИП с помощью спиральной КТ (СКТ) считаются «матовое стекло», «сотовое легкое», тракционные бронхоbronхиолоэктазы и ретикулярные изменения [3, 6]. Показано, что выделение отдельных форм ИИП основано на различных сочетаниях указанных признаков, наличие и степень выраженности которых могут определяться не столько нозологической формой, сколько стадией заболевания и фазой его течения (острое, подострое, хроническое, обострение) [2]. На основании этого, а также с учетом отсутствия принципиальных различий между входящими в группу формами ИИП ставится под сомнение их нозологическая самостоятельность, а используемые морфологические и КТ-критерии диагностики рассматриваются как индивидуальный ответ легочной ткани на различные повреждающие факторы [2, 11]. Предполагается, что различные варианты ИИП отражают определенные стадии одного заболевания,

которое можно назвать идиопатической фиброзирующей болезнью легких. В качестве дополнительного аргумента приводятся данные, что с течением времени КТ-паттерн одной ИИП способен переходить в паттерн другой ИИП, а в пределах 1 доли легкого выявляются морфологические изменения, присущие 2–3 формам ИИП [2, 6, 11]. У некоторых больных из-за смешанного характера поражения легких возникают трудности в определении варианта ИИП, при этом признается возможность прогрессирования процесса до терминального пневмофиброза [4, 12]. В свете этих представлений ИЛФ может быть конечной стадией далеко зашедшего фиброзирующего процесса, который клинически проявляется тяжелой ДН с неблагоприятным прогнозом. Отдельно от этих форм стоит НСИП, особенностью которой, в отличие от ИЛФ, является униформность морфологической картины в легких [9].

ВИЧ-инфицированные лица представляют собой особый контингент, здоровье которых в значительной мере зависит от состояния Т-хелперного звена иммунитета и степени вирусной нагрузки. В плане патологии легких типичными осложнениями ВИЧ-инфекции считаются туберкулез, бактериальная и пневмоцистная пневмония, лимфомы, первичная легочная гипертензия [13]. Среди ВИЧ-инфицированных также широко распространены бронхит, хронические обструктивные заболевания легких, рак, легочный фиброз.

При наличии ВИЧ-инфекции в качестве наиболее вероятных причин развития ИЗЛ традиционно рассматриваются многочисленные оппортунистические инфекции: вирусы, грибки, туберкулезные и нетуберкулезные микобактерии, что особенно актуально при развитии глубокой иммуносупрессии [13, 14]. Механизмы развития, особенности течения и подходы к диагностике ИЗЛ другой этиологии у ВИЧ-инфицированных лиц остаются малоизученными.

Сообщается, что при ВИЧ-инфекции повышается риск развития неинфекционных интерстициальных процессов в легких, в частности неспецифического интерстициального и лимфоцитарно-интерстициального пневмонита, о чем косвенно свидетельствует уменьшение частоты таких случаев после внедрения высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) [15, 16]. При выполнении КТВР в легких у ВИЧ-инфицированных больных с умеренно выраженными респираторными жалобами определяются зоны «матового стекла», участки консолидации, «сотовое легкое». По данным исследования [16] отмечено, что возможно прямое повреждающее воздействие вируса на легочную паренхиму с развитием интерстициальной пневмонии, гистологический субстрат которой представлен клеточной инфильтрацией интерстиция. Предполагается, что ВИЧ не только стимулирует макрофаги, тромбоциты и лимфоциты, способствуя выработке провоспалительных и профибротических цитокинов, но и ингибирует апоптоз фибробластов, что в конечном итоге усиливает воспаление и способствует легочному фиброзу.

У 29,4 % ВИЧ-инфицированных лиц без заметных клинических симптомов респираторных нарушений

отмечены признаки диффузного пневмосклероза, наличие которого прямо коррелировало с вирусной нагрузкой и курением [17, 18]. Более частое развитие фиброза легких регистрировалось у ВИЧ-инфицированных лиц, перенесших ранее пневмоцистную пневмонию или другие инфекции, протекавшие с вовлечением легочного интерстиция. Также высказывается мнение, что повреждение паренхимы легкого, воспалительный процесс и эмфизема являются общепризнанными осложнениями ВИЧ-инфекции, обусловленными дисрегуляцией местного легочного иммунитета [19]. Склонность ВИЧ-инфицированных лиц к легочному фиброзу объяснялась повышенным уровнем трансформирующего фактора роста (TGF- $\beta$ ), контролирующего пролиферацию и клеточную дифференцировку [17, 20]. Под его влиянием стимулируются синтез и отложение коллагена фибробластами, что играет важную роль в развитии необратимого фиброза кишечника, вторичных лимфоидных органов и легких. По сравнению с серонегативными лицами, уровни TGF- $\beta$  у ВИЧ-инфицированных пациентов остаются более высокими, независимо от проведения ВААРТ и подавления вирусной нагрузки [21]. Показана также корреляция вирусной нагрузки с развитием пневмофиброза, что, однако, не зависело от ВААРТ и количества CD4-лимфоцитов [17].

В отношении неинфекционных ИЗЛ описаны случаи развития лимфоцитарной интерстициальной пневмонии (ЛИП), которая рассматривается как ВИЧ-ассоциированная патология [22]. ЛИП развивается преимущественно у ВИЧ-инфицированных детей, однако заболевание встречается и у взрослых, при этом до 85 % заболевших взрослых составляют молодые женщины [15, 22]. В отсутствие альтернативного диагноза по результатам гистологического исследования легочной ткани, полученной с помощью трансбронхиальной биопсии, на основании выявления морфологических маркеров в виде лимфоцитарной инфильтрации идентифицирована определенная ЛИП. Связи заболевания с вирусом Эпштейна–Барр не установлено, а при назначении ВААРТ с последующим ростом количества CD4-лимфоцитов и подавлением вирусной нагрузки отмечено улучшение состояния пациентов и замедление прогрессирования ЛИП.

Представленное наблюдение случая острой интерстициальной пневмонии, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, успешно излеченной с применением системных глюкокортикостероидов (ГКС) и симптоматической терапии, позволило исключить инфекционный характер интерстициального легочного процесса [23].

Целью данной работы явилась демонстрация подходов к диагностике ИЗЛ у ВИЧ-инфицированных пациентов при различном уровне CD4-лимфоцитов.

При наличии у ВИЧ-инфицированного больного нормального количества CD4-лимфоцитов можно ожидать, что диагностика ИЗЛ основывается на общепринятых критериях с учетом характерных клинико-лучевых признаков и динамики процесса с течением времени. В качестве иллюстрации приводятся собственные клинические наблюдения.

## Клиническое наблюдение № 1

Больной У. 40 лет поступил в противотуберкулезное отделение Республиканской клинической туберкулезной больницы Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики (РКТБ Минздрава ДНР) (Донецк, Россия) с жалобами на одышку при незначительной физической нагрузке, невозможность сделать глубокий вдох, чувство стеснения в груди, приступообразный непродуктивный кашель, повышение температуры тела до 37,1–37,6 °С во второй половине дня.

Трудовой стаж – 8 лет (сварщик), в настоящее время – инвалид III группы по туберкулезу. Семь лет назад несколько раз болел пневмонией, перенес опоясывающий лишай, тогда же выявлена ВИЧ-инфекция. Сразу начал ВААРТ (тенофовир, эмтрицитабин, эфавиренз). Два года назад получал лечение в стационаре по поводу пневмоцистной пневмонии. Курит до 1 пачки сигарет в день. Алкоголем не злоупотребляет; 10 лет назад употреблял внутривенно наркотические вещества, прием которых в настоящее время отрицает.

Считает себя больным в течение последних 7 лет, когда впервые появился малый субфебрилитет по вечерам (37,2–37,4 °С) и умеренно выраженная одышка. Субфебрилитет расценивался как вариант нормы, одышка связывалась с избыточной массой тела. Тогда же перенес левостороннюю нижнедолевую пневмонию, при лечении антибактериальными препаратами отмечен незначительный клинический эффект, контрольная рентгенография не выполнялась. В дальнейшем в течение 5 лет сохранялись периодический субфебрилитет и одышка, к врачу не обращался. Состояние постепенно ухудшалось, усилился кашель, из-за одышки пришлось ограничивать физическую активность.

При обращении к участковому терапевту выполнена рентгенография легких, по данным которой определялось диффузное усиление легочного рисунка за счет интерстициального компонента, в связи с этим получил курс лечения по поводу бронхита с частичным клиническим эффектом. В течение следующего года значительно усилилась одышка, температура тела стойко повысилась до 37,8–38,2 °С, рентгенологически определялось дальнейшее нарастание

в легких диффузных интерстициальных изменений с появлением участков инфильтрации. Содержание CD4-лимфоцитов на тот момент составляло 400 кл. / мкл. Несмотря на достаточно высокий уровень CD4, заболевание расценено как пневмоцистная пневмония, назначены бисептол в лечебных дозах, затем – цефтриаксон и кларитромицин. Лечение оказалось неэффективным, больной направлен к пульмонологу. Для уточнения диагноза выполнена СКТ органов грудной клетки (ОГК). По данным КТ в легких определялись выраженные интерстициальные изменения, участки «матового стекла» и ячеистой структуры в нижних отделах (рис. 1).

Пульмонологом впервые был заподозрен неспецифический интерстициальный процесс в легких, назначены высокие дозы ГКС в течение 1 мес. В результате наступило заметное клиническое улучшение с уменьшением респираторных нарушений и нормализацией температуры тела. В течение последующих 6 мес. состояние оставалось относительно удовлетворительным, после чего вновь усилились одышка и кашель, при рентгенографии определялось дальнейшее диффузное усиление интерстициальных изменений с появлением мелкоочаговых теней и мелких воздушных полостей.

Больной направлен к фтизиатру, диагностирован диссеминированный туберкулез легких, назначена противотуберкулезная терапия препаратами I-й линии (изониазид, рифампицин, пирразинамид, этамбутол). Пациент получил полный курс специфической химиотерапии в течение 8 мес., однако рентгенологические изменения в легких оставались стабильными, сохранялись одышка, непродуктивный кашель и субфебрилитет по вечерам. За весь период лечения при исследовании мокроты методами микроскопии, *полимеразной цепной реакции*, посева на питательные среды Миддлбрук и Левенштейна–Йенсена микобактерии туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis*) не обнаружены. По окончании противотуберкулезного лечения в течение полугода отмечено дальнейшее нарастание одышки, появление эпизодов лихорадки до 38,0–38,5 °С. Из-за прогрессирующей одышки бригадой скорой медицинской помощи пациент доставлен в поликлинику по месту жительства, где выполнена рентгенография ОГК, выявлено прогрессирование процесса.

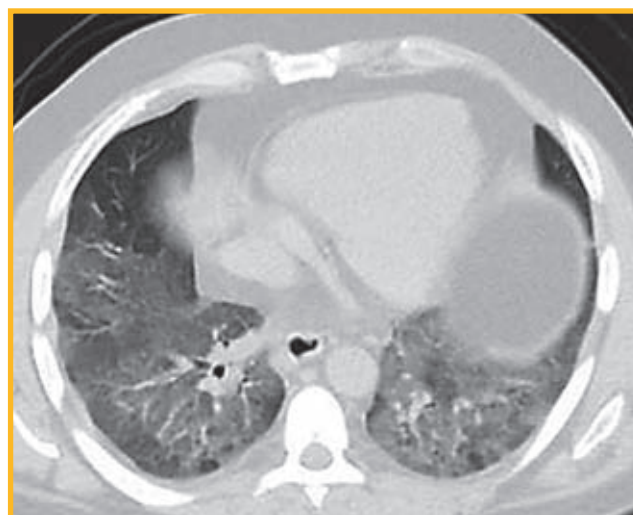
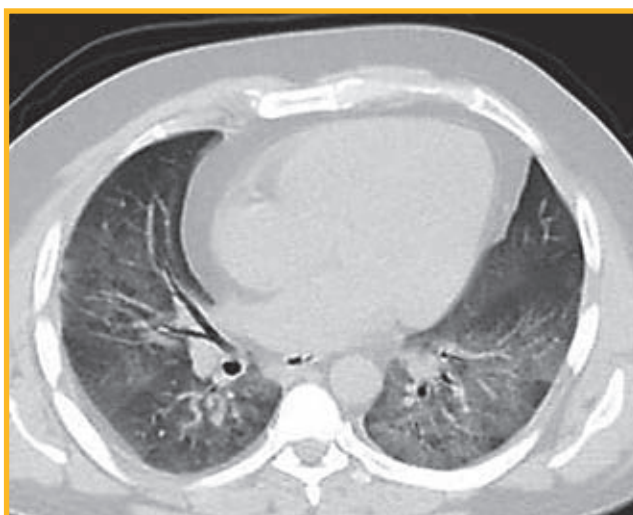


Рис. 1. Спиральная компьютерная томограмма органов грудной клетки больного У. при первом обращении к пульмонологу: диффузные интерстициальные изменения, двусторонние интерстициальные инфильтраты по типу «матового стекла»

Figure 1. Spiral computed tomogram of the chest organs of patient U. at the first visit to a pulmonologist: diffuse interstitial changes, bilateral interstitial ground-glass infiltrates

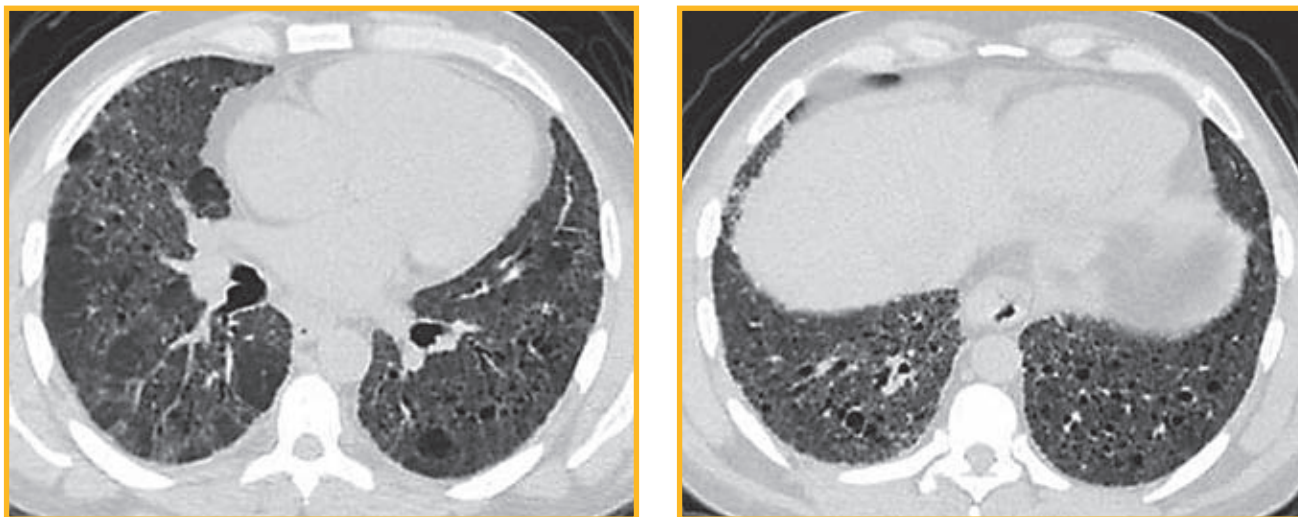


Рис. 2. Спиральная компьютерная томограмма органов грудной клетки больного У. через 2 года после первого обследования: прогрессирование процесса в виде диффузного легочного фиброза с формированием «сотового легкого»

Figure 2. Spiral computed tomogram of the chest organs of patient U. 2 years after the first examination: progression of the diffuse pulmonary fibrosis with the formation of a “honeycomb lung”

Консультирован фтизиатром РКТБ Минздрава ДНР, госпитализирован в стационарное отделение для обследования и лечения. При этом ВААРТ не прерывалась, содержание CD4 на момент госпитализации составляло 677 кл. / мкл (37,5 %), вирусная нагрузка – < 40 РНК-копий / мл.

При поступлении в РКТБ Минздрава ДНР – состояние тяжелое, одышка при разговоре. Пациент гиперстенического телосложения, повышенного питания. Кожа и видимые слизистые чистые, бледные. Диффузный теплый цианоз, цианоз носогубного треугольника, акроцианоз. Пальцы в виде «барабанных палочек», ногти в виде «часовых стекол». Периферические лимфатические узлы не увеличены, частота дыхания – 38 в минуту. Сатурация кислородом – 83–85 %. В легких – дыхание жесткое, с обеих сторон ниже угла лопатки и по боковой поверхности выслушиваются грубые хрипы по типу «треска целлофана». Границы сердца расширены в поперечнике, тоны приглушены, ритм правильный. Частота сердечных сокращений – 110 в минуту, артериальное давление – 130 / 80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень выступает на 2–3 см из-под реберной дуги, плотная, селезенка не увеличена. Стопы пастозны.

В отделении из-за нехарактерной клинико-лучевой картины и динамики процесса диагноз туберкулез был подвергнут сомнению, заподозрен диффузный интерстициальный процесс. Для уточнения диагноза выполнена СКТ ОГК, по данным которой выявлены диффузный интерстициальный пневмофиброз и «сотовое легкое» в динамике нарастающих изменений по сравнению с предыдущей СКТ, а также расширение отделов сердца (рис. 2).

С учетом нехарактерной клинико-рентгенологической картины и отсутствия бактериовыделения при исследовании мокроты всеми методами активный туберкулез легких был исключен. С учетом доминирующего синдрома прогрессирующей ДН, СКТ-паттерна с наличием ретикулярных изменений и формированием «сотового легкого» в базальных отделах, динамики процесса за период наблюдения, нормального иммунного статуса, исключающего развитие атипичной пневмонии инфекционного генеза, а также отсутствия других причин поражения легких установлен диагноз ИЛФ. Для дальнейшего обследования и лечения больной переведен в отделение пульмонологии.

При тяжелом угнетении иммунитета у ВИЧ-инфицированных больных и снижении уровня CD4 < 200 кл. / мкл из-за высокой вероятности развития патологии легких, вызванной возбудителями многочисленных оппортунистических инфекций, верификация ИЗЛ значительно усложняется. При проведении дифференциальной диагностики следует учитывать, что течение атипичных пневмоний, вызванных инфекционным агентом, у ВИЧ-инфицированных лиц на стадии глубокой иммуносупрессии носит злокачественный характер и без специфического лечения заканчивается фатально в течение короткого периода. В таких случаях диагноз верифицируется при аутопсии.

В следующем клиническом наблюдении в динамике диагностировать НСИП у пациентки с крайне тяжелым угнетением иммунитета позволили характерная клинико-лучевая картина, максимально возможное исключение инфекционной этиологии и других причин легочного поражения.

## Клиническое наблюдение № 2

Больная Д. 41 года, служащая, поступила с противотуберкулезное отделение РКТБ Минздрава ДНР с подозрением на диссеминированный туберкулез легких. При поступлении жаловалась на затрудненный вдох и одышку при незначительной физической нагрузке, кашель с отхождением небольшого количества слизистой мокроты, боль под лопатками при кашле, лихорадку до 39,0 °С в течение дня.

Трудовой стаж – 18 лет (провизор). Туберкулезом ранее не болела, 4 года назад перенесла негоспитальную левостороннюю верхнедолевую пневмонию, излечена. Со слов пациентки (данные не предоставлены), последнее флюорографическое обследование выполнялось 1 год назад, изменений в легких не выявлено. Вредные привычки отрицает.

Считает себя больной в течение последних 8 мес., когда после вакцинации от COVID-19 в тот же день появились слабость, недомогание и субфебрильная температура тела. Спустя 2–3 дня общее состояние нормализовалось, однако

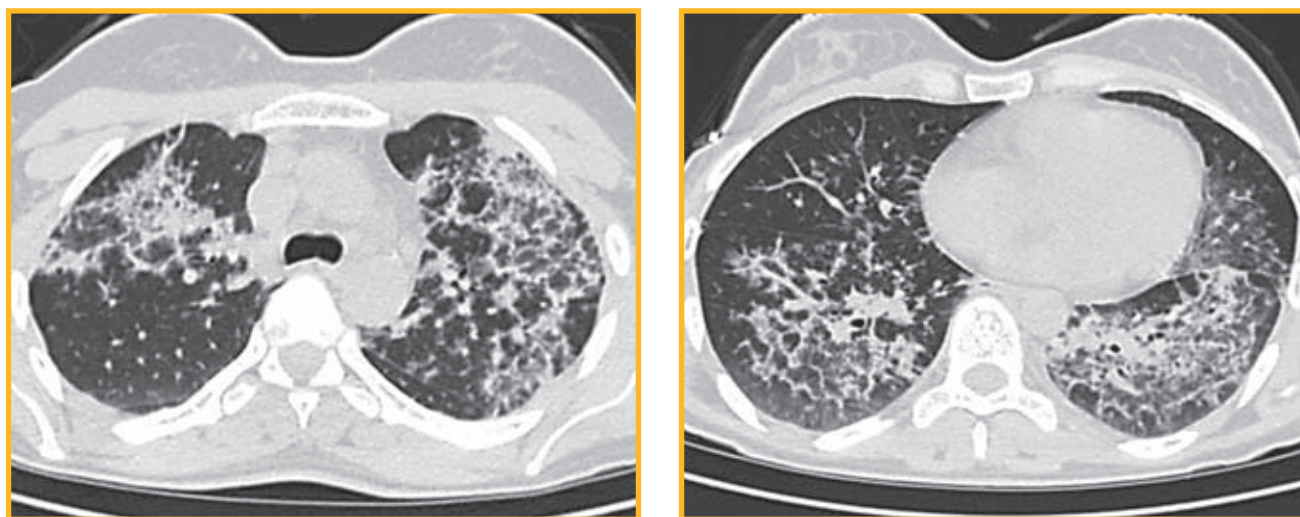


Рис. 3. Спиральная компьютерная томограмма органов грудной клетки больной Д.: диффузные интерстициальные изменения, участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла»

Figure 3. Spiral computed tomogram of the chest organs of patient D.: diffuse interstitial changes, areas of “ground glass” compaction of the lung tissue

сохранялась субфебрильная температура тела (37,0–37,4 °С) по вечерам, затем через 2 нед. присоединились сухой кашель, потеря обоняния и вкуса. Самостоятельно принимала арбидол, отхаркивающие сиропы, парацетамол, продолжала работать. Спустя 2 мес. на фоне сохраняющейся субфебрильной температуры тела появились эпизоды подъема температуры до 38,0–38,5 °С. На пике лихорадки пациентка ощущала одышку, проходящую при снижении температуры после приема нимесулида. За медицинской помощью не обращалась, ежедневно принимала жаропонижающие препараты, трудоспособность сохранялась. За 3 мес. до госпитализации значительно усилилась одышка, которая теперь стала беспокоить при умеренной физической нагрузке, заставляя больную ограничивать двигательную активность. Тогда же при профилактической флюорографии выявлены изменения в легких. Выполнена рентгенография, по данным которой обнаружены очаги диссеминации, участки уплотнения легочной ткани в нижних отделах, умеренно выраженная внутригрудная лимфаденопатия. Консультирована пульмонологом, назначен курс лечения предполагаемой пневмонии (цефепим, дексаметазон). На этом фоне в течение первых суток нормализовалась температура тела, улучшилось общее состояние, однако после завершения лечения сохранялись сухой кашель и одышка. По результатам контрольной рентгенографии изменения в легких оставались стабильными, в связи с этим был назначен повторный курс антибактериальной терапии моксифлоксацином, который также был неэффективным. Больше пациентка за медицинской помощью не обращалась, продолжала работать, самостоятельно 2 раза в сутки принимала нимесулид, через небулайзер ингалировала дексаметазон. На фоне ингаляций отмечала кратковременное облегчение дыхания, что позволило летом в течение 1 мес. отдохнуть на море. Однако после возвращения с отдыха почувствовала резкое ухудшение в виде появления стабильной фебрильной лихорадки (до 39,0–40,0 °С) и значительного усиления одышки. Больная обратилась к пульмонологу. Для уточнения диагноза выполнена СКТ ОГК, по данным которой выявлен диффузный интерстициальный процесс (рис. 3).

По поводу изменений в легких консультирована фтизиатром, госпитализирована в легочно-хирургическое отделение РКТБ Минздрава ДНР для открытой биопсии легкого,

однако из-за тяжелой ДН исследование не выполнено. При госпитализации впервые выявлена ВИЧ-инфекция, содержание CD4 составляло 1 кл. / мкл (0,21 %). Заподозрены диссеминированный туберкулез легких и пневмоцистная пневмония, не исключался инвазивный кандидоз. Назначены противотуберкулезные препараты 1-й линии – бисептол и флуконазол в лечебных дозах. На фоне лечения состояние не улучшалось, незначительное уменьшение одышки наблюдалось лишь на фоне высоких доз дексаметазона (20–24 мг в сутки) и носило кратковременный эффект. Для дальнейшего лечения больная переведена в туберкулезно-легочное отделение для взрослых, где с учетом несвойственной туберкулезу и пневмоцистозу клинико-лучевой картины, динамики процесса, отсутствия микобактерий туберкулеза при исследовании мокроты методами микроскопии и полимеразной цепной реакции предварительные диагнозы были поставлены под сомнение. Связь заболевания с провоцирующим фактором (вакцинация), прогрессирующее развитие ДН в течение 7 мес., характерный для диффузного интерстициального фиброза СКТ-паттерн, отсутствие эффекта от всех видов проводимого лечения и положительная реакция на ГКС позволили предположить НСИП. При консультации ревматолога диагноз подтвердился, больная направлена на стационарное лечение.

## Обсуждение

Таким образом, у пациента с уровнем CD4-лимфоцитов 677 кл. / мкл (клиническое наблюдение № 1) в течение 7 лет на фоне неинфекционного диффузного интерстициального процесса с исходом в пневмофиброз и формированием «сотового легкого» преимущественно в базальных отделах постепенно прогрессировали явления ДН. Данные изменения наиболее полно укладывались в картину ИЛФ, при этом в связи с отсутствием иммуносупрессии дифференциальная диагностика с инфекционными атипичными пневмониями не требовалась. Динамика КТ-паттерна от обширных зон уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» до формирования через 2 года выраженных ретикулярных изменений и «сотового

легкого» согласуется с предложением рассматривать выделяемые формы ИИП как возможные стадии одного идиопатического ИЗЛ [2, 11]. При глубоком угнетении иммунитета (CD4 – 1 кл. / мкл) (клиническое наблюдение № 2) отмечены существенные трудности в диагностике, однако при длительности заболевания > 7 мес., прогрессирующей ДН, отсутствии эффекта от антибактериального, антимикобактериального лечения, исключения других причин поражения легких сделан вывод об идиопатическом характере заболевания. С учетом существующих сообщений о возможности прямого воздействия ВИЧ-инфекции на ткань легких не исключалась возможность развития ВИЧ-ассоциированного пневмофиброза. У обоих пациентов диагностика ИЗЛ основывалась на критериях, актуальных для ВИЧ-негативных лиц и не подтверждалась результатами гистологического исследования, при низком уровне CD4 проводилась дифференциальная диагностика с легочными заболеваниями, вызываемыми наиболее часто встречающимися оппортунистическими инфекциями.

## Заключение

На примере представленных клинических наблюдений продемонстрировано развитие интерстициально-фиброзирующего легочного процесса неинфекционной этиологии у ВИЧ-инфицированных пациентов с различным состоянием Т-хелперного звена иммунитета. При исключении оппортунистических инфекций и влияния других факторов и сопутствующих заболеваний у данных пациентов диагностированы различные формы ИИП. Вместе с тем, по данным литературных источников о прямом повреждающем воздействии ВИЧ-инфекции на легочную паренхиму есть основание также предположить возможность ВИЧ-ассоциированного интерстициального легочного фиброза.

## Литература

- Белевский А.С., Чикина С.Ю. Фиброзирующие интерстициальные заболевания легких (обзор литературы). *Практическая пульмонология*. 2020; (1): 60–66. Доступно на: [https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles//pulmo/pp\\_1\\_2020\\_60.pdf](https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles//pulmo/pp_1_2020_60.pdf)
- Илькович М.М., Новикова Л.Н. Идиопатические интерстициальные пневмонии: объединительная концепция. *Терапевтический архив*. 2021; 93 (3): 333–336. DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200660.
- Карнаушкина М.А., Аверьянов А.В., Лесняк В.Н. Синдром «матового стекла» при оценке КТ-изображений органов грудной клетки в практике клинициста: патогенез, значение, дифференциальный диагноз. *Архивъ внутренней медицины*. 2018; 8 (3): 165–175. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-165-175.
- Новая классификация идиопатических интерстициальных пневмоний: совместный документ Американского торакального и Европейского респираторного обществ. *Пульмонология*. 2013; (5): 9–24. Доступно на: [https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/274?locale=ru\\_RU](https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/274?locale=ru_RU)
- Бровко М.Ю., Акулкина Л.А., Шоломова В.И., Лебедева М.В. Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ): современный подход к классификации и диагностике (обзор литературы). *Клиническая фармакология и терапия*. 2018; 27 (2): 1–7. Доступно на: <https://clinpharm-journal.ru/articles/2018-2/idiopaticheskij-legochnyj-fibroz-ilf-sovremennyj-podhod-k-klassifikatsii-i-dagnostike/>

- Сперанская А.А., Новикова Л.Н. Компьютерно-томографические паттерны идиопатического легочного фиброза. *Практическая пульмонология*. 2018; (1): 73–80. Доступно на: [https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles//pulmo/pp\\_1\\_2018\\_73.pdf](https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles//pulmo/pp_1_2018_73.pdf)
- Raghu G., Collard H.R., Egan J.J. et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (6): 788–824. DOI: 10.1164/rccm.2009-040GL.
- Akira M., Kozuka T., Yamamoto S., Sakatani M. Computed tomography findings in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (4): 372–378. DOI: 10.1164/rccm.200709-1365OC.
- Авдеев С.Н. Идиопатические интерстициальные пневмонии. В кн.: Чучалин А.Г., ред. Респираторная медицина: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. Т. 3: 13–30.
- Вершинина М.В. Идиопатические интерстициальные пневмонии. *Лечащий врач*. 2013; (1): 70–74. Доступно на: <https://www.lvrach.ru/2013/01/15435609>
- Илькович М.М., Новикова Л.Н. Идиопатические интерстициальные пневмонии: объединительная концепция. *Доктор.Ру*. 2018; 148 (4): 14–17. Доступно на: <https://journaldoctor.ru/catalog/terapiya/idiopaticheskie-interstitsialnye/?ysclid=lm63k5e5n926412386>
- Raghu G., Rochwerg B., Zhang Y. et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: executive summary an update of the 2011 clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192 (2): e3–19. DOI: 10.1164/rccm.201506-1063ST.
- Мишин В.Ю., Протасов А.Д., Жестков А.В. Заболевание легких у пациентов с ВИЧ-инфекцией. В кн.: Чучалин А.Г., ред. Респираторная медицина: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. Т. 3: 251–263.
- Викторова И.Б., Зимина В.Н., Дегтярева С.Ю., Кравченко А.В. Заболевание легких при ВИЧ-инфекции (обзор литературы). *Журнал инфектологии*. 2020; 12 (4): 5–18. DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-4-5-18.
- Doffman S.R., Miller R.F. Interstitial lung disease in HIV. *Clin. Chest Med.* 2013; 34 (2): 293–306. DOI: 10.1016/j.ccm.2013.01.012.
- Huang W.J., Tang X.X. Virus infection induced pulmonary fibrosis. *J. Transl. Med.* 2021; 19 (1): 496. DOI: 10.1186/s12967-021-03159-9.
- Leader J.K., Crothers K., Huang L. et al. Risk factors associated with quantitative evidence of lung emphysema and fibrosis in an HIV-infected cohort. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2016; 71 (4): 420–427. DOI: 10.1097/QAI.0000000000000894.
- Twigg H.L.<sup>3rd</sup>, Spain B.A., Soliman D.M. et al. Impaired IgG production in the lungs of HIV-infected individuals. *Cell. Immunol.* 1996; 170 (1): 127–133. DOI: 10.1006/cimm.1996.0142.
- Alexandrova Y., Costiniuk C.T., Jenabian M.A. Pulmonary immune dysregulation and viral persistence during HIV infection. *Front. Immunol.* 2021; (12): 808722. DOI: 10.3389/fimmu.2021.808722.
- Osuji F.N., Onyenekwe C.C., Ahaneku J.E., Ukibe N.R. The effects of highly active antiretroviral therapy on the serum levels of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in HIV infected subjects. *J. BioMed. Sci.* 2018; 25 (1): 88. DOI: 10.1186/s12929-018-0490-9.
- Theron A.J., Anderson R., Rossouw T.M., Steel H.C. The role of transforming growth factor beta-1 in the progression of HIV/AIDS and development of non-AIDS-defining fibrotic disorders. *Front. Immunol.* 2017; 8: 1461. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01461.
- Van Zyl-Smit R.N., Naidoo J., Wainwright H. et al. HIV associated lymphocytic interstitial pneumonia: a clinical, histological and radiographic study from an HIV endemic resource-poor setting. *BMC Pulm. Med.* 2015; 15: 38. DOI: 10.1186/s12890-015-0030-2.
- Мирихулава Н.Г. Случай острой интерстициальной пневмонии, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией. *Практическая пульмонология*. 2014; (3): 51–53. Доступно на: [https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/PP\\_3\\_2014\\_51.pdf](https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/PP_3_2014_51.pdf)

Поступила: 12.01.23  
Принята к печати: 14.04.23

## References

- Belevskiy A.S., Chikina S.Yu. [Fibrotic interstitial lung disease (literature review)]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2020; (1): 60–66.

- Available at: [https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp\\_1\\_2020\\_60.pdf](https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_1_2020_60.pdf) (in Russian).
2. Il'kovich M.M., Novikova L.N. [Idiopathic interstitial pneumonia: a unifying concept]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2021; 93 (3): 333–336. DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200660 (in Russian).
  3. Karnaukhina M.A., Aver'yanov A.V., Lesnyak V.N. [Ground glass opacities on CT of the chest in the practice of the clinician: pathogenesis, significance, differential diagnose]. *Arkhiv vnutrenney meditsiny*. 2018; 8 (3): 165–175. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-165-175 (in Russian).
  4. [Novel classification of idiopathic interstitial pneumonias: statement of American Thoracic Society]. *Pul'monologiya*. 2013; (5): 9–24. Available at: [https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/274?locale=ru\\_RU](https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/274?locale=ru_RU) (in Russian).
  5. Brovko M.Yu., Akulkina L.A., Sholomova V.I., Lebedeva M.V. [Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): a modern approach to classification and diagnosis (literature review)]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2018; 27 (2): 1–7. Available at: <https://clinpharm-journal.ru/articles/2018-2/idiopaticeskij-legochnyj-fibroz-ilf-sovremennyj-podhod-k-klassifikatsii-i-diagnostike/> (in Russian).
  6. Speranskaya A.A., Novikova L.N. [Computed tomographic patterns of idiopathic pulmonary fibrosis]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2018; (1): 73–80. Available at: [https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp\\_1\\_2018\\_73.pdf](https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_1_2018_73.pdf) (in Russian).
  7. Raghu G., Collard H.R., Egan J.J. et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2011; 183 (6): 788–824. DOI: 10.1164/rccm.2009-040GL.
  8. Akira M., Kozuka T., Yamamoto S., Sakatani M. Computed tomography findings in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2008; 178 (4): 372–378. DOI: 10.1164/rccm.200709-1365OC.
  9. Avdeev S.N. [Idiopathic interstitial pneumonia]. In: Chuchalin A.G., ed. [Respiratory medicine: a guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. Vol. 3: 13–30 (in Russian).
  10. Vershinina M.V. [Idiopathic interstitial pneumonia]. *Lechashchiy vrach*. 2013; (1): 70–74. Available at: <https://www.lvrach.ru/2013/01/15435609> (in Russian).
  11. Il'kovich M.M., Novikova L.N. [Idiopathic interstitial pneumonia: a unifying concept]. *Doktor.Ru*. 2018; 148 (4): 14–17. Available at: <https://journaldoctor.ru/catalog/terapiya/idiopaticheskie-interstitsialnye/?ysclid=lnn63k5e5n926412386> (in Russian).
  12. Raghu G., Rochweg B., Zhang Y. et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: executive summary an update of the 2011 clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2015; 192 (2): e3–19. DOI: 10.1164/rccm.201506-1063ST.
  13. Mishin V.Yu., Protasov A.D., Zhestkov A.V. [Lung disease in patients with HIV infection]. In: Chuchalin A.G., ed. [Respiratory medicine: a guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. Vol. 3: 251–263 (in Russian).
  14. Viktorova I.B., Zimina V.N., Degtyareva S.Yu., Kravtchenko A.V. [Respiratory diseases in HIV-infected patients (review)]. *Zhurnal infektologii*. 2020; 12 (4): 5–18. DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-4-5-18 (in Russian).
  15. Doffman S.R., Miller R.F. Interstitial lung disease in HIV. *Clin. Chest Med*. 2013; 34 (2): 293–306. DOI: 10.1016/j.ccm.2013.01.012.
  16. Huang W.J., Tang, X.X. Virus infection induced pulmonary fibrosis. *J. Transl. Med*. 2021; 19 (1): 496. DOI: 10.1186/s12967-021-03159-9.
  17. Leader J.K., Crothers K., Huang L. et al. Risk factors associated with quantitative evidence of lung emphysema and fibrosis in an HIV-infected cohort. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr*. 2016; 71 (4): 420–427. DOI: 10.1097/QAI.0000000000000894.
  18. Twigg H.L.<sup>3rd</sup>, Spain B.A., Soliman D.M. et al. Impaired IgG production in the lungs of HIV-infected individuals. *Cell. Immunol*. 1996; 170 (1): 127–133. DOI: 10.1006/cimm.1996.0142.
  19. Alexandrova Y., Costiniuk C.T., Jenabian M.A. Pulmonary immune dysregulation and viral persistence during HIV infection. *Front. Immunol*. 2021; (12): 808722. DOI: 10.3389/fimmu.2021.808722.
  20. Osuji F.N., Onyenekwe C.C., Ahaneku J.E., Ukibe N.R. The effects of highly active antiretroviral therapy on the serum levels of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in HIV infected subjects. *J. BioMed. Sci*. 2018; 25 (1): 88. DOI: 10.1186/s12929-018-0490-9.
  21. Theron A.J., Anderson R., Rossouw T.M., Steel H.C. The role of transforming growth factor beta-1 in the progression of HIV/AIDS and development of non-AIDS-defining fibrotic disorders. *Front. Immunol*. 2017; 8: 1461. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01461.
  22. Van Zyl-Smit R.N., Naidoo J., Wainwright H. et al. HIV associated lymphocytic interstitial pneumonia: a clinical, histological and radiographic study from an HIV endemic resource-poor setting. *BMC Pulm. Med*. 2015; 15: 38. DOI: 10.1186/s12890-015-0030-2.
  23. Mirskhulava N.G. [Case of acute interstitial pneumonia associated with HIV infection]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2014; (3): 51–53. Available at: [https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/PP\\_3\\_2014\\_51.pdf](https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/PP_3_2014_51.pdf) (in Russian).

Received: January 12, 2023

Accepted for publication: April 14, 2023

#### Информация об авторе / Author Information

**Корж Елена Владимировна** — д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М.Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-фтизиатр туберкулезно-легочного отделения для взрослых № 1 Республиканской клинической туберкулезной больницы Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики; тел.: (949) 415-54-22; e-mail: Korzh191061@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0571-9666>)

**Elena V. Korzh**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthysiology and Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “M.Gorky Donetsk National Medical University”, Healthcare Ministry of the Russian Federation; Phthysiolgist, Tuberculosis-Pulmonary Department for adults No.1, Republican Clinical Tuberculosis Hospital, Healthcare Ministry of the Donetsk People’s Republic; tel.: (949) 415-54-22; e-mail: Korzh191061@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0571-9666>)