

ОПОРТЮНИСТИЧНИ ПНЕВМОНИИ ПРИ HIV ИНФЕКЦИЯ

Н. Янчева

*Катедра по инфекциозни болести, паразитология и тропическа медицина,
Отделение за придобита имунна недостатъчност, СБАЛИПБ "Проф. Иван Киров", МУ – София*

OPPORTUNISTIC PNEUMONIAS IN HIV INFECTION

N. Yancheva

*Department for Infectious Diseases, Parasitology And Tropical Medicine,
Department for AIDS, SHATIPD „Prof. Ivan Kirov“, MU – Sofia*

Резюме. При пациенти с HIV инфекция е налице повишен риск от развитие на редица опортюнистични пневмонии, неоплазми и други хронични белодробни заболявания. Етиологичната характеристика на HIV свързаните пневмонии е широкоспектърна и включва бактериални, гъбични, вирусни и паразитни причинители. Този обзор има за цел да представи етиологията, основните клинични прояви, диагностични методи, лечение и профилактика на HIV асоциираните пневмонии. Точната диагноза, правилното лечение и профилактика на HIV свързаните пневмонии са важни етапи на стратегията за понижаване на заболяемостта и смъртността, свързана с HIV/СПИН.

Ключови думи: HIV инфекция, СПИН, опортюнистични пневмонии

Адрес за кореспонденция: Д-р Нина Янчева, Отделение за придобита имунна недостатъчност, СБАЛИПБ "Проф. Иван Киров", бул. "Академик Иван Гешов" № 17, 1606 София, e-mail: dr.yancheva@abv.bg

Summary. The patients with HIV infection are at higher risk to develop majority of opportunistic pneumonia, neoplasm and other chronic pulmonary diseases. The etiology of HIV-associated pneumonia is broad and includes bacterial, fungal, viral and parasitic causative agents. The aim of this review is to present the etiology, major clinical symptoms, diagnostic methods, treatment and prevention of the HIV associated pneumonia. The correct diagnosis, suitable treatment and prophylaxis of the HIV associated pneumonia are important stages in the strategy for lowering the morbidity and mortality connected with HIV/AIDS.

Key words: HIV infection, AIDS, opportunistic pneumonia

Address for correspondence: Dr Nina Yancheva, Department for AIDS, SHATIPD „Prof. Ivan Kirov“, 17 “Academician Ivan Geshov” Blvd., Bg – 1606 Sofia, e-mail: dr.yancheva@abv.bg

ВЪВЕДЕНИЕ

HIV/СПИН епидемията има важно значение поради широкото си разпространение в целия свят. През 2015 г. по данни на UNAIDS 36,9 млн. са пациентите с HIV инфекция, като смъртните случаи са 1,2 млн., а новоинфектираните са 2 млн. [24]. В САЩ пневмоцистната пневмония (PCP), туберкулозата (ТВ) и рецидивиращата бактериална пневмония (дефинираща се като два епизода в рамките

на 12-месечен период) са три от десетте най-чести СПИН определящи заболявания [14, 18]. Най-честите СПИН индикаторни заболявания в Западна Европа са PCP и ТВ, а в Източна Европа – туберкулозата. Данните извън САЩ и Европа са ограничени, но като цяло ТВ е доминиращата опортюнистична инфекция в страните с нисък социален статус. *Pneumocystis jiroveci* е патоген, който в минали години рядко е изолиран в Субсахарска Африка, но

последните научни съобщения докладват за разпространението му и в тези региони. *Coccidioides immitis* и *Histoplasma capsulatum* са основните причинители на HIV свързани заболявания в съответните им ендемични региони. *Cytomegalovirus* и *Toxoplasma gondii* са причинители на най-честите HIV свързани съответно вирусна и паразитна пневмония [6, 14].

Клиничните прояви на HIV асоциираните опортюнистични пневмонии са аналогични, независимо от етиологичния причинител. Невинаги и рентгенологичните промени са специфични за даден причинител. Не са редки и случаите, когато пациенти с HIV инфекция имат едновременно няколко патогена, предизвикващи пневмония.

Изясняването на диагнозата започва със снемане на подробна анамнеза и физикален преглед. Важна информация представляват: последният брой на CD4 клетките, рисковите фактори и навици на пациента, миналата анамнеза за прекарани опортюнистични инфекции, провеждат ли пациентите профилактика за опортюнистични инфекции, лечение с комбинирана антиретровирусна терапия и пътувания до региони с широко разпространение на ТВ или ендемични за гъбични инфекции. Трябва да бъдат уточнени настоящите оплаквания и тяхната продължителност. Физикалният преглед е необходимо да изясни дали има симптоми на екстрапулмонално разпространение на заболяването или дисеминация. Следващият ход в изясняването на диагнозата е рентгенографското изследване. Често рентгенологичните находки в комбинация с данните за броя на CD4 клетките дават план за диференциална диагноза, по-нататъшни изследвания и лечение. При необходимост се провеждат специализирани лабораторни тестове (например серумен криптококов антиген, CrAg) или изследвания, даващи информация за тежестта на заболяването (например кръвногазов анализ). В някои случаи е необходимо да се извърши и компютърна аксиална томография (КАТ). Последващ диагностичен етап е микробиологичното изследване на храчка – директна микроскопия или културални методи, а в някои случаи и бронхоскопия.

HIV асоциираните опортюнистични пневмонии може бързо да прогресират до дихателна недостатъчност и смърт при липса на подходяща терапия. Трябва да бъде започната емпирична терапия, според предполагаемата диагноза, докато се изчакват резултатите от проведените изследвания.

1. Бактериална пневмония

Честотата на бактериална пневмония сред пациенти с HIV инфекция е по-висока, отколкото при пациенти без HIV [10]. При HIV инфектирани в мно-

го от случаите бактериалната пневмония протича рецидивиращо, а рецидивиращата бактериална пневмония от своя страна е СПИН определящо заболяване. Бактериалната пневмония може да бъде и първата проява на подлежаща HIV инфекция. Трябва да се изяснява HIV статусът на пациенти с бактериална пневмония, особено рискови контингенти и такива с рецидивираща пневмония. Подобно на пациентите без HIV инфекция, най-честите причинители на бактериална пневмония, придобита в обществото, са *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus spp.* [11, 14]. По-редки причинители са атипичните патогени *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia spp.* Честотата им сред HIV инфектирани пациенти е аналогична на тази при пациенти без HIV инфекция. За разлика от тях бактериите *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* са двата най-често изолирани причинителя на пневмония, придобита в обществото при пациенти с HIV инфекция. Рискови фактори за инфекция с *Pseudomonas* са напреднала HIV инфекция (СПИН) (особено при брой на CD4 клетки, равен или по-нисък от 50/ μ L), подлежащо белодробно заболяване (bronхиектазии), неутропения, прием на кортикостероиди и тежка малнутриция. Рисковите фактори за инфекция със *S. aureus* включват настояща вирусна или грипна инфекция и употреба на инжекционни наркотици.

Клинична картина

Бактериалната пневмония може да се случи във всеки стадий на HIV инфекция, независимо от броя на CD4 клетките. С намаляването на броя им честотата на бактериалната пневмония се повишава, както и честотата на придружаваща септицемия, особено когато причинителят е *S. pneumoniae*. Клиничната картина на HIV асоциираната бактериална пневмония е подобна на тази при пациенти без HIV инфекция. Обичайно е остро начало (3 до 5 дни) с втрисания, болка в гърдите, диспнея и кашлица с гноевидна експекторация. Физикалното изследване на белите дробове показва хрипова находка при аускултация и понякога данни за плеврален излив. Лабораторните изследвания в повечето случаи показват повишени левкоцити с гранулоцитоза [11].

Рентгенологични промени

Рентгенологичните промени при HIV свързана бактериална пневмония са подобни на тези при HIV негативни пациенти с бактериална пневмония. Когато етиологичните причинители са *S. pneumoniae* или *Haemophilus*, най-често е налице едностранна, огнищна, сегментна или лобарна пневмония, понякога съпроводена с плеврален излив. При пациенти с пневмония, причинена от *Haemophilus*, понякога се визуализират двустранни интерстициални

или смесени интерстициални-алвеоларни инфилтрати, които са неотграничими от тези при РСР. При пневмонии, причинени от *P. aeruginosa* или *S. aureus*, често се образуват и каверни. Според данните от някои проучвания, пациентите с HIV инфекция имат по-висок риск за усложнения и парапневмонични изливи, особено при причинители като *S. pneumoniae* или *S. aureus* [11, 14].

Диагноза

Изясняването на причинителя при бактериална пневмония включва изследване на храчка за Грам (+) бактерии, културално изследване, две хемокултури и торакоцентеза при плеврален излив.

Лечение

Лечението на бактериалната пневмония при HIV позитивни пациенти не се различава от това при HIV негативни. Терапията винаги започва емпирично в началото на заболяването, тъй като не се изчаква резултатът от храчката или хемокултурата.

Емпиричното амбулаторно лечение продължава 7-10 дни и се провежда със следните лекарствени режими [12]:

- Amoxicillin + клавуланова киселина в доза 3 x 1 табл. от 875/125 mg дневно
- Clarithromycin – 2 x 1 табл. от 500 mg дневно
- Roxithromycin – 1 табл. от 300 mg дневно
- Cefuroxime – 2 x 1 табл. от 500 mg дневно
- Cefpodoxime – 2 x 1 табл. от 200 mg дневно.

Пациентите с напреднал имуноен дефицит (брой на CD4 < 200/μl) трябва да бъдат хоспитализирани, както и високофебрилни, пациенти с лош ксмплайънс, дихателна недостатъчност (тахипнея, диспнея, хипотония), нарушения от страна на ЦНС и възрастни пациенти (над 65 години).

Лечението е със следните лекарствени режими:

- Piperacillin (+ tazobactam) плюс макролиден антибиотик – например Tazobac 1 флакон от 4,5 g интравенозно плюс Roxithromycin 1 табл. от 300 mg дневно или Clarithromycin – 2 x 1 табл. от 500 mg дневно
- Ceftriaxone плюс макролиден антибиотик – например Ceftriaxone 2,0 g интравенозно дневно плюс Roxithromycin 1 табл. от 300 mg дневно или Clarithromycin – 2 x 1 табл. от 500 mg дневно
- Cefuroxime плюс макролиден антибиотик – например Cefuroxime 3 x 1,5 g интравенозно плюс Roxithromycin 1 табл. от 300 mg дневно или Clarithromycin – 2 x 1 табл. от 500 mg дневно.

Аминопеницилините са ефективни срещу *Haemophilus influenzae* и редица Грам-негативни бактерии. По-новите перорални цефалоспоринови имат по-широк спектър срещу Грам-негативни бактерии и добър ефект срещу пневмококи и *Haemophilus*. Макролидите са подходящи при атипични бактерии като *Mycoplasma*, *Chlamydia* и *Legionella*, но широката им употреба води до увеличаване на честотата на макролид-резистентните пневмококи.

Профилактика

Според съвременните американски и европейски ръководства при пациенти с HIV инфекция и брой на CD4 клетки над 200/μL е препоръчително да бъде направена 23-валентна полизахаридна пневмококова ваксина (Pneumovax) [12, 20]. Препоръчват се реваксинации на всеки 5 години. При пациенти с брой на CD4 клетки под 200/μL, въпреки че ефикасността на ваксината е по-ниска поради напредналата имуносупресия, има проучвания, които показват, че се понижава рискът от пневмония [14, 20]. Ваксината срещу *Haemophilus influenzae* тип В не е препоръчителна за възрастни пациенти с HIV инфекция поради ниската честота на инфекцията в тази група [11]. Противогрипни ваксини са препоръчителни за всички пациенти с HIV инфекция ежегодно преди грипния сезон. Даваният за профилактика на пневмоцистна пневмония *Trimethoprim-sulfamethoxazole* намалява честотата на бактериални пневмонии. Аналогично *Azithromycin* и *Clarithromycin*, които се дават за профилактика на *Mycobacterium avium complex* (MAC), може също да понижат честотата на бактериални пневмонии. Тютюнопушенето е фактор, който повишава честотата на бактериалните пневмонии, така че спирането на пушенето също е начин за превенция.

2. Туберкулоза (ТВ)

Една трета от населението на света е инфектирано с *M. tuberculosis*. При пациентите с HIV инфекция има по-висок риск от прогресиране на латентна туберкулозна инфекция (LTBI) в активна ТВ в сравнение с пациенти без HIV инфекция. При пациенти с HIV инфекция годишният риск от развитие на активна туберкулоза варира от 35 до 162 на 1000 пациенти годишно, докато при тези без HIV инфекция е 12.9 на 1000 пациенти годишно [14]. Аналогично на бактериалната пневмония ТВ може да бъде първата проява на подлежаща HIV инфекция и така при всеки пациент с диагностицирана туберкулоза е необходимо да бъде уточнен HIV статусът.

Клинична картина

Туберкулоза може да се развие във всеки стадий на HIV инфекция, независимо от броя на CD4 клетките. Със спадане броя на CD4 клетките честотата на разпространение на ТВ нараства, като нарастват и случаите на микобактериемия и екстрапулмонални и дисеминирани форми на заболяването. При пациенти, чийто брой на CD4 клетките е над 350-400/μL, клиничната картина на ТВ е подобна на тази при пациенти без HIV инфекция. При тях заболяването е ограничено в белите дробове. Класическите симптоми включват фебрилитет, втрисания, нощни изпотявания, анорексия, загуба на тегло и кашлица (обикновено с продължителност 3 седмици или повече). При пациенти, чийто брой на CD4 клет-

ките е под $200/\mu\text{L}$, клиничните симптоми на ТВ може да включват симптоми на екстрапулмонално засягане. При тези пациенти лабораторните изследвания може да показват повишени чернодробни ензими, анемия, левкопения и тромбоцитопения, което показва ангажиране на черния дроб и костния мозък от туберкулозата [1, 3, 10].

Рентгенологични промени

При пациенти с брой на CD4 клетките над $350\text{--}400/\mu\text{L}$, рентгенологичните находки при туберкулозна инфекция са аналогични на тези при пациенти без HIV инфекция. Повечето от тях са с класическите рентгенови данни за ТВ – едностранни или двустранни фибронодуларни инфилтрати в горните лобове на белия дроб със или без образуване на каверни (фиг. 1). При пациенти с брой на CD4 клетките под $200/\mu\text{L}$ често рентгенологичните промени показват инфилтрати в средните или долните лобове на белите дробове или милиарни промени двустранно (фиг. 2). Понякога рентгенографията може да бъде нормална. При пациенти с напреднала HIV инфекция и СПИН по-рядко се установяват каверни, сравнително често се визуализира интраторакална лимфаденопатия [1, 3, 16].

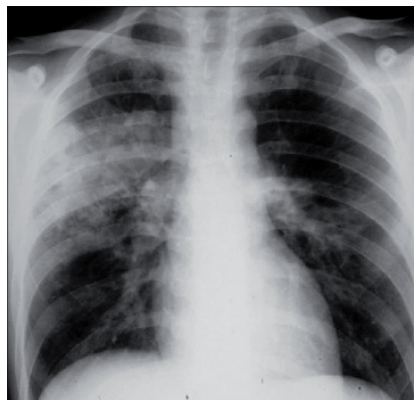
Диагноза

Златният стандарт за поставяне на диагноза туберкулоза включва 2 до 3 проби на храчки за директно микроскопско изследване за киселинно устойчиви бактерии (КУБ) и културално изследване за микобактерии. ДНК амплификационен тест се прилага на проби, които са КУБ (+) положителни и положителната ДНК проба в тези случаи има доказателствена стойност за поставяне на диагноза туберкулоза. Хемокултурите за микобактерии са подходящ диагностичен метод особено при пациенти с брой на CD4 клетки под 200 клетки/ μL и/или пациенти с данни за дисеминирано заболяване. При екстрапулмонални лезии (например при лимфаденомегалия) се прилагат диагностични методи като иглена аспирация или тъканна биопсия [14].

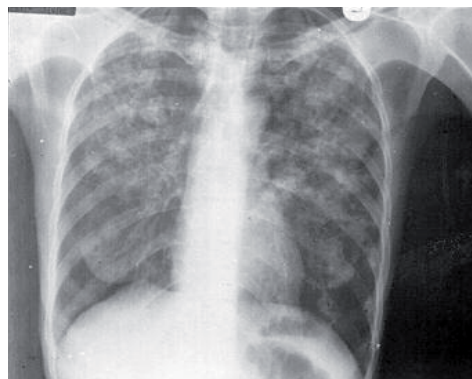
Лечение

Първа линия антитуберкулозни медикаменти са: Rifampicin (RMP), Isoniazid (INH), Ethambutol (EMB), Pyrazinamide (PZA) и Streptomycin (SM). Тъй като SM може да се прилага само парентерално, от тази гледна точка не се счита за „първа линия“. INH и RMP са най-мощните от тези медикаменти. Втора линия туберкулостатични медикаменти са: Amikacin, Capreomycin, Prothionamide, Moxifloxacin, Levofloxacin, Cycloserine, Linezolid и Rifabutin (RB) [12].

При неуспешни случаи на белодробна туберкулоза лечението е успешно със стандартен 6-месечен курс както при HIV негативни, така и при HIV позитивни пациенти. За да се избегне развитието



Фиг. 1. Туберкулоза при ранна HIV инфекция (www.thoracicmedicine.org)



Фиг. 2 Туберкулоза при напреднал имуноен дефицит при HIV инфекция (www.priory.com)

на лекарствена резистентност, активната туберкулоза трябва винаги да се лекува с комбинация от четири медикамента (начална фаза). Началната фаза продължава два месеца с RMP, INH, EMB и PZA, последвани от продължителна фаза от 4 месеца лечение с RMP и INH. До края на лечението трябва регулярно да се изследват проби от храчки (по време на началната фаза всяка седмица) и да се определя наличието на киселинно устойчиви бактерии (микроскопиране) и жизнеспособността на микобактериите (чрез култивиране). Когато най-малко три проби от храчка, получени от различни дни, са отрицателни, пациентите могат да бъдат дехоспитализирани. Терапията е неуспешна при наличие на лекарствена резистентност, лошо придържане към терапията или недостатъчна продължителност на лечението. Ако културите от храчка са все още позитивни след началната терапия или не се провежда стандартната терапия (не включва RMP и INH), продължителността на лечение трябва да е 9 месеца или повече. Лечението е по-дълго от 6 месеца при пациенти със СПИН, кавитарна белодробна туберкулоза и туберкулозен менингит.

Туберкулостатичните медикаменти, тяхната дозировка и странични ефекти са представени на табл. 1.

Медикаментите, на които се дължи даден страничен ефект, се спират. С изключение на RMP

(в случай на шок или тромбоцитопения), EMB и Streptomycin, другите медикаменти могат да бъдат въведени отново един по един. Всички медикаменти трябва да бъдат рестартирани в ниски дози и дозите се увеличават постепенно. Ако няма стра-

Таблица 1. Антитуберкулозни медикаменти

Медикамент	Препоръчителни дози	Чести странични ефекти	Лекарствени взаимодействия	Забележки
Rifampin (RMP) възможно е и i.v. приложение	10 mg/kg > 50 kg: 600 mg < 50 kg: 450 mg	Повишение на чернодробните ензими, токсичен хепатит; алергия, фебрилитет, гастроинтестинални нарушения, потъмняване на урината, сълзите и други телесни течности, тромбоцитопения	Много лекарствени взаимодействия: индуктор на цитохром P450	Мониторирани на чернодробните ензими
Rifabutin (RB)	300 mg/ден	Повишение на чернодробните ензими, гастроинтестинални нарушения, потъмняване на урината, сълзите и други телесни течности, увеити, артралгия	По-слаб индуктор на цитохром P450 от rifampin	Мониторирани на чернодробните ензими
Isoniazid (INH) възможно i.v. или i.m. приложение	5 mg/kg максимум 300 mg/ден, паралелно с витамин B6	Периферна невропатия, повишени чернодробни ензими, токсичен хепатит, психози, съдов инцидент	Да се избягват ddC, d4T, ddl	Не се прилага при подлежащо чернодробно увреждане
Ethambutol (EMB)	40-55 kg: 800 mg/ден 56-75 kg: 1,2 g/ден 76-90 kg: 1.6 g/ден	Неврит на оптичния нерв, хиперурикемия, периферна невропатия	Антиацидите могат да понижат абсорбцията	Базов скрининг за зрителна острота, (ежемесечен контрол); не се прилага при пациенти с предхождащи лезии на оптичния нерв
Pyrazinamide (PZA)	30 mg/kg/ден максимум 2.0 g/ден	Артралгия, хиперурикемия, токсичен хепатит, гастроинтестинални смущения		Хиперурикемията се третира с урикозурици (allopurinol)
Streptomycin само i.v./i.m. приложение	0.75-1 g/ден < 50 kg: 0.75g/ден > 50 kg: 1 g/ден Максимална кумулативна доза 50 g	Увреждане на слухов и вестибуларен нерв, бъбречно увреждане, алергии, гадене, левкопения, обрив, тромбопения, панцитопения, хемолитична анемия		Аудиометрия, мониториране на бъбречната функция, не се прилага при бременност
Amikacin само i.v./i.m. приложение	1 g/ден Максимална кумулативна доза 50 g	Увреждане на слухов и вестибуларен нерв		Аудиометрия, мониториране на бъбречната функция, не се прилага при бременност
Capreomycin само i.v./i.m. приложение	15-30 mg/kg/ден max 1 g/ден > 50 kg: 1 g < 50 kg: 0.75 g Максимална кумулативна доза 50 g	Бъбречни увреждания		Аудиометрия, мониториране на бъбречната функция, не се прилага при бременност
Prothionamide	0,75-1 g/ден	ЦНС увреждания, чернодробни увреди, гастроинтестинален дискомфорт		Бавно повишаващи се дози, мониториране на чернодробните ензими
Moxifloxacin възможно i.v. приложение	400 mg/ден	Гастроинтестинален дискомфорт, главоболие, замаяност, халюцинации		Подобна активност като rifampin
Levofloxacin възможно i.v. приложение	500 или 1000 mg/ден	Гастроинтестинален дискомфорт, ЦНС увреждания		Не е одобрен за лечение на деца
Cycloserine	10-15 mg/kg дн. Максимум 1000 mg/ден	ЦНС увреждания, тревожност, объркване, замаяност, психози, съдови инциденти, главоболие		Контраиндикиран при епилепсия, ЦНС уврежданията се наблюдават през първите 2 седмици
Linezolid	600 mg два пъти дневно	ЦНС увреждания, тромбопения, анемия		

нични ефекти в продължение на 3 дни, се включва другият медикамент.

Независимо от статуса на антиретровирусна терапия, неусложнената некавитарна белодробна туберкулоза при HIV инфектирани пациенти може да се лекува стандартно 6 месеца с аналогичен успех, както при HIV негативни пациенти. Ако терапевтичният отговор е забавен (културите са позитивни за МТВ след 2 месеца от началната фаза), продължителността на антитуберкулозното лечение трябва да е поне 9 месеца.

Препоръките за започване на антиретровирусно лечение при пациенти с активна туберкулоза в зависимост от броя на CD4 клетките при стартиране на антитуберкулозното лечение са, както следва:

- CD4 < 100 клетки/mm³: антиретровирусното лечение започва 2 седмици след антитуберкулозното
- CD4 = 100-200 клетки/mm³: антиретровирусното лечение започва 8 седмици след антитуберкулозното
- CD4 = 200-350 клетки/mm³: антиретровирусното лечение започва 8 седмици след антитуберкулозното
- CD4 > 350 клетки/mm³: антиретровирусното лечение започва 8 до 24 седмици след края на антитуберкулозното лечение.

Профилактика

Съвременните ръководства препоръчват при пациенти с HIV инфекция, независимо от тяхната възраст, да се лекува латентна туберкулоза, ако нямат данни за активна туберкулоза, но имат [10, 16]:

- 1) един позитивен диагностичен тест за латентна туберкулоза и нямат предишно лечение за латентна или активна ТВ;
- 2) негативен диагностичен тест за латентна туберкулоза, но са имали близък контакт с пациенти с белодробна туберкулоза;
- 3) анамнеза за нелекувана или неадекватно лекувана туберкулоза (например данни за стара фиброзна лезия на рентгенография), независимо от тестовете им за латентна туберкулоза;
- 4) При пациенти с HIV и възпалителен вал с диаметър ≥ 5 mm на 48-ия-72-рия час от пробата с PPD (туберкулинов кожен тест).

За диагноза латентна туберкулоза могат да бъдат използвани и интерферонови тестове – IFN-gamma release assays (IGRA тестове) [16]. Тъй като HIV инфекцията се свързва с по-висок риск за прогресия на ТВ, сегашните ръководства препоръчват пациентите с позитивен туберкулинов кожен тест или позитивен IGRA тест да се смятат за инфек-

тирани с *M. tuberculosis* [14]. Пациенти с HIV инфекция и брой на CD клетки под 200/ μ l трябва да получават като профилактика изониазид (INH) или всеки ден, или два пъти седмично за 9 месеца, паралелно с rifampin (витамин B6) за минимизиране на риска от развитие на периферна невропатия.

3. Пневмоцистна пневмония (PCP)

Пневмоцистната пневмония остава най-честата СПИН дефинираща диагноза в САЩ [23]. Употребата на комбинирана антиретровирусна терапия и профилактика за PCP води до драматично намаляване на броя на случаите в САЩ и Западна Европа. Значително се увеличават обаче случаите с PCP в региони като Субсахарска Африка, където преди това *Pneumocystis jiroveci* е бил рядък патоген [14].

Клинична картина

Приблизително 90-95% от случаите с PCP са при пациенти, чийто брой на CD4 клетките е под 200/ μ L. Класически пневмоцистозата протича с фебрилитет, непродуктивна кашлица, диспнея и тахипнея. Симптомите са с подостро начало и персistirат 3-4 седмици. Физикалният преглед на пациентите не установява отклонения при 50% от случаите. Крепитиращи хрипове по време на инспирация са най-честата находка при аускултация на белите дробове [2, 8, 13]. Повечето пациенти с PCP имат повишена серумна лактатна дехидрогеназа (LDH). Повишението на серумната LDH не е специфично и може да се наблюдава и при други белодробни и извънбелодробни заболявания [13].

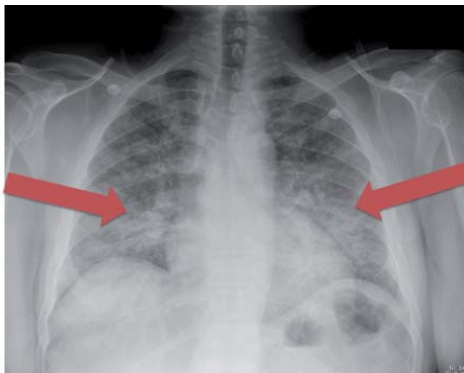
Рентгенологични промени

Класическите рентгенологични промени при PCP са двустранни симетрични интерстициални или грануларни инфилтрати (фиг. 3). При леки форми на заболяването те са разположени перихилерно, докато при тежки заболявания са дифузни. В по-редки случаи може да се наблюдават едностранни или асиметрични инфилтрати, плеврални изливи и интраторакална лимфаденопатия [7]. При 10-20% от случаите се наблюдават тънкостенни кисти или пневматоцеле. При около 5% от случаите рентгенографията е нормална [9].

Диагноза

Диагнозата се поставя след изследване на храчка, материал от БАЛ, трахеален аспират или бронхоскопия с биопсия. Материалите се микроскопират след обработка с различни оцветителни методи (Романовски-Гимза, Гомори-Грокот, Толуидин блау) за микроскопиране на специфичния причинител [2, 14]. Отрицателните резултати не изключват диагноза PCP. БАЛ може да бъде негативен при пациенти, провеждащи антиретровирусна

терапия [13]. Други диагностични тестове са нива на S-adenosylmethionine и beta-D-glucan. Няма културални методи за *Pneumocystis*.



Фиг. 3. Пневмоцистна пневмония при HIV инфекция (reference.medscape.com)

Лечение

Лечението в острата фаза продължава минимум 21 дни. Лекарство на първи избор е Cotrimoxazole. За по-леките форми препоръчителната терапевтична схема е 3 пъти дневно по 3 таблетки от 960 mg. Всички тежки случаи трябва да бъдат лекувани парентерално в болнични условия в доза 120 mg/kg дневно, разпределени в три приема, интравенозно (5-6 амп. от 480 mg три пъти дневно). В първите дни от етиологичното лечение се наблюдава влошаване на дихателната функция поради деструкция на пневмоцистите в алвеолите. Това налага включване на Prednisone 1 mg/kg за 5-10 дни. Данните от няколко проучвания показват, че при пациенти на кортикостероиди рискът да се стигне до интубация е сигнификантно по-нисък. Началното лечение трябва да бъде преоценено най-рано след една седмица, след като бъдат изключени и други коинфекции, като CMV [12].

Високите дози Cotrimoxazole изискват мониториране на показателите на пълната кръвна картина, електролитите, серумния креатинин и чернодробните ензими три пъти седмично. Основен проблем при това лечение освен миелотоксичността, увреждането на бъбречната и чернодробната функция са и алергичните обриви. Обикновено обривът се развива в средата на втората седмица от лечението, паралелно с лекарствена температура. Обрив се наблюдава при 30% от пациентите. Ако се появи еритемен обрив, лечението се спира за няколко дена, след което продължава паралелно с кортикостероид или Cotrimoxazole се заменя с алтернативен медикамент. Всички алтернативи на Cotrimoxazole са по-малко ефективни. Алтернативно лечение е с Pentamidin, прилаган интравенозно

първите 5 дни в доза 200-300 mg (4 mg/kg) в 500 ml 5% глюкоза или 0,9% NaCl, след това 6 дни в намалена наполовина доза. Това лечение е много токсично, поради което се използва изключително рядко. Може да се наблюдават хипо- или хипергликемии, панкреатит, аритмия и бъбречна недостатъчност.

Други алтернативни лекарствени режими са комбинация Clindamycin 1 амп. от 600 mg интравенозно на всеки 6-8 h плюс Primaquine 2 табл. от 30 mg дневно или Atovaquone суспензия 5-10 ml два пъти дневно (750-1500 mg два пъти дневно). Тези режими са препоръчителни при леки и среднотезки форми на пневмоцистоза.

Лечението на пневмоцистна пневмония се започва паралелно с антиретровирусната терапия.

Профилактика

Пациенти с брой на CD4 клетки < 200/μl са високорискови за PCP. Над тези стойности на CD4 клетките заболяването се среща рядко. Поради това е прието пациенти с брой на CD4 клетки < 200/μl и след прекаран епизод на остра PCP да бъдат профилактирани с Cotrimoxazole в доза 1 табл. от 480 mg веднъж дневно или Cotrimoxazole x 2 таблетки (960 mg) 3 пъти седмично [12]. Алтернативна профилактика е с инхалации с Pentamidine 300 mg 1-2 x месечно. Рядко са наблюдавани странични ефекти като астматични пристъпи и пневмоторакс. Друга алтернативна профилактика е с Dapsone 2 таблетки от 100 mg веднъж дневно или комбинация от Dapsone 1 таблетка от 50 mg веднъж дневно плюс Pyrimethamine 2 таблетки от 25 mg седмично плюс Leucovorin 2 таблетки от 15 mg седмично или Atovaquone суспензия 5 ml два пъти дневно (750 mg два пъти дневно). Профилактиката с Dapsone често е съпроводена с диспептични прояви, миелотоксичност и често води до повишение на LDH.

Профилактиката за пневмоцистна пневмония се преустановява 3 месеца след повишаване на броя CD4 клетки > 200/μl.

4. Други гъбични пневмонии

Cryptococcus neoformans е най-честият причинител на HIV свързан менингит, който може да протече и с пневмония. Ендемичните гъбични видове *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* и *Penicillium marneffeii* са сред най-честите причинители на HIV свързани заболявания в съответните географски райони и протичат с белодробни прояви. Инфекциите с някои видове *Aspergillus*, особено *A. Fumigatus*, могат да протекат с инвазивна пневмония или други белодробни прояви при пациенти с HIV инфекция (например алергична бронхопулмонална аспергилоза, аспергилома) [14, 25].

Cryptococcus neoformans има два патогенни варианта: *C. neoformans var neoformans*, който причинява мнозинството от заболяванията при пациенти с HIV инфекция, и *C. neoformans var gattii*.

Клинична картина

Повечето случаи на криптококова инфекция са при пациенти с брой на CD4 клетките под 200/ μ L, особено при пациенти с тежка имуносупресия и брой на CD4 клетките под 50/ μ L. Инфекцията най-често протича като менингит или менингоенцефалит с прояви на фебрилитет, адинамия и главоболие [4]. Класическите симптоми на менингит като гадене или повръщане, промени в съзнанието, вратна ригидност и фотофобия може и да липсват. Пневмонията може да съпътства менингита, но може да бъде и самостоятелна проява на криптококоза с фебрилитет, кашлица, задух и по-рядко гръдна болка. Над 10% от пациентите с дисеминирана криптококоза може да развият остра дихателна недостатъчност [25]. При аускултация на белите дробове се установяват инспираторни хрипове, данни за консолидация или плеврален излив.

Рентгенологични промени

Рентгенологичните промени при криптококовата пневмония най-често са двустранни интерстициални инфилтрати [17]. Много често наподобяват инфилтратите при РСР. В някои от случаите на криптококова пневмония се установяват едностранни инфилтрати, лобарна пневмония, каверни, плеврални изливи и хилусна лимфаденопатия. Рядко се наблюдават находки като милиарни лезии, единични белодробни възли, тумороподобни маси, изолирани плеврални изливи и пневмоторакс. В някои от случаите с криптококова пневмония рентгенографията е нормална [17].

Диагноза

При почти всички пациенти с криптококов менингит или дисеминирана криптококоза се доказва положителен криптококов антиген (CrAg) в серум. При пациенти само с белодробна криптококоза обаче може тестът за серумен CrAg да е негативен [14, 17]. При съмнение за гъбична инфекция често в хода на диагностичния процес се провеждат и хемокултури. Диагнозата на криптококовия менингит се поставя с лумбална пункция и културално изследване. Диагнозата на белодробната криптококоза се поставя чрез културален метод, като се изследват храчка или материал от БАЛ или плеврален излив. Методи за диагностика също така са трансbronхиална биопсия и плеврална биопсия. При дисеминирано заболяване може да са налице кожни лезии, които се биопсират в хода на изясняване на диагнозата.

Лечение

В случаи на дисеминирана криптококоза се препоръчва комбинирано лечение от няколко антимикотика и след това поддържаща терапия с Fluconazole. Продължителността на лечението е поне 6 седмици, като препоръчителната лекарствена комбинация е Amphotericin B 0.5-0.75 mg/kg или липозомалният Ambysome 3 mg/kg интравенозно веднъж дневно плюс Fluconazole 2 x 200 mg интравенозно плюс Flucytosine 4 x 250 ml интравенозно (100-150 mg/kg/ден, разпределени в четири дози) [12]. Тройната комбинация води до пълна ремисия при 80% от случаите. В други проучвания аналогичен ефект са имали двойните комбинации – Amphotericin B плюс Fluconazole или Fluconazole плюс Flucytosine. Данните на други проучвания показват, че високи дози Fluconazole – 800 mg, са по-ефективни и дават аналогичен на Flucytosine ефект. Липозомалният Ambysome има по-малко странични ефекти и е по-ефективен от конвенционалния Amphotericin B. И при двата медикамента е необходим ежедневен мониторинг на чернодробни ензими, бъбречни показатели, пълна кръвна картина и електролити.

При нелекувани пациенти АРТ трябва да бъде стартирана в острата фаза на лечението.

В случаи на изолирана белодробна криптококоза се препоръчва лечение с двойна комбинация Amphotericin B плюс Fluconazole (не е необходим Flucytosine) за 2 седмици. Поддържащата терапия продължава 3 до 6 месеца, след като броя на CD4 клетките стане > 200/ μ L. Средство на избор е Fluconazole 1-2 капсули от 200 mg веднъж дневно. Алтернативен режим е с Itraconazole 2 капсули от 100 mg два пъти дневно. Първична профилактика не се препоръчва.

Histoplasma capsulatum

H. capsulatum е ендемична за райони в Централна и Южна Америка. Заразяването става чрез инхалация на микроорганизмите от замърсените почви [5].

Клинична картина

Въпреки че входната врата на инфекцията са белите дробове, при HIV инфектирани пациенти по-често заболяването протича като дисеминирана хистоплазмоза [26]. Повечето от случаите на дисеминирана хистоплазмоза се развиват при пациенти с брой на CD4 клетките под 50-100/ μ L, а при пациенти с брой на CD4 клетки > 250-500/ μ L заболяването протича като огнищна пневмония. Клиничната картина често е неспецифична. Най-честите симптоми са фебрилитет, обща отпадналост и загуба на тегло. Понякога протичането е тежко със сепсис-подобен синдром с хипотония, дихателна недостатъчност,

хепаторенален синдром и коагулопатия [26]. Най-честите белодробни симптоми са кашлица и диспнея. При аускултация на белите дробове може да се доловят хрипове. Други находки от физикалния преглед са хепатомегалия, спленомегалия, периферна лимфаденомегалия, кожни лезии и отклонения в неврологичния статус. Лабораторните изследвания често показват анемия, левкопения, тромбоцитопения и увеличение на чернодробните ензими. При повечето пациенти се установяват и повишени серумни нива на LDH и феритин.

Рентгенологични промени

Рентгенографският образ при дисеминирана хистоплазмоза в повечето от случаите е нормален [5, 26]. Най-честите рентгенологични промени са дифузни, често груби ретикуларни, нодуларни или милиарни инфилтрати [5]. Понякога са налице алвеоларни инфилтрати, в редки случаи хилусна или медиастинална лимфаденопатия и калцирани грануломи.

Диагноза

Основният диагностичен тест за дисеминирана хистоплазмоза е доказването на хистоплазмен полизахариден антиген (HРА) [14]. HРА може да се установи в урина, серум, ликвор или материал от БАЛ. При белодробна хистоплазмоза често изследването за HРА от урина и серум дава негативен резултат. Дефинитивната диагноза изисква културално изследване. За поставяне на диагнозата може да се изследват хемокултури, костен мозък, биопсични материали от лимфни възли и кожа. При белодробна хистоплазмоза се изследват храчка, материал от БАЛ или трансbronхиална биопсия [5, 14].

Лечение

Лечението започва с Amphotericin B, като се препоръчва липозомалната форма в доза 3 mg/kg дневно за 14 дни. При по-леки форми на заболяването лечението може да се проведе с Itraconazole 3 пъти дневно x 200 mg дневно per os за 14 дни [12].

Профилактика

Вторичната профилактика последва лечението и се провежда с Itraconazole 2 или 3 пъти дневно x 200 mg дневно per os. Вторичната профилактика се прекъсва след достигане на брой на CD4 клетки > 200/ μ L [12].

Кокцидиомикоза

Кокцидиомикозата се причинява от два вида гъби, намиращи се в почвата – *Coccidioides immitis* и *Coccidioides posadasii*. *C. immitis* е ендемичен за югозападните части на САЩ, северните части на Мексико и части от Централна и Южна Америка. Механизмът на предаване на инфекцията е чрез

инхалация на спори от замърсените почви, не е възможна трансмисия от човек на човек [14].

Клинична картина

Кокцидиомикозата често протича като дисеминирана инфекция с дифузна пневмония и менингит [14, 22]. Други локализации на заболяването са кожата, лимфните възли и черният дроб. Белодробната инфекция протича като огнищна или дифузна пневмония. Повечето от случаите на дисеминирана кандидоза са при пациенти с брой на CD4 клетки под 50-100/ μ L, докато огнищна пневмония се наблюдава при пациенти с брой на CD4 клетки > 250/ μ L. Клиничните прояви често са неспецифични – фебрилитет, втрисане, нощни изпотявания и редукция на тегло. Кашлицата е най-честият белодробен симптом. Могат да бъдат наблюдавани и кожни лезии, лимфаденомегалия и хепатоспленомегалия.

Рентгенологични промени

При кокцидиоидната пневмония обикновено се наблюдават дифузни ретикулонодуларни инфилтрати. По-редки са огнищните инфилтрати или консолидации, единични или множествени белодробни нодули и каверни. Понякога се установяват и плеврални изливи и хилусна лимфаденопатия. В редки случаи при дисеминирана кокцидиомикоза рентгенографията може да е нормална.

Диагноза

За разлика от криптококозата и хистоплазмозата няма специфичен антигенен тест за установяване на кокцидиомикоза. За поставяне на диагнозата се извършва културално изследване или идентификация на патогномонични гигантски сферички на цитологични или хистологични препарати [14]. Хемокултурите се позитивират рядко, особено при пациенти с напреднала HIV инфекция и дифузна пневмония или дисеминирана кокцидиомикоза. Диагнозата белодробна кокцидиомикоза може да бъде поставена и при директно изследване на храчка, материал от БАЛ или трансbronхиална биопсия.

Лечение

Лечението се провежда с Amphotericin B или азоли, като по-ефективна е комбинацията от двете в дози както за криптококоза. Поддържащата терапия се извършва с Fluconazole в доза 400 mg дневно. В случаите на хроничен рефракторен менингит лечението може да се провежда и с Posaconazole. Поддържащата терапия се спира 3 до 6 месеца след достигане на брой на CD4 клетки > 250/ μ L [12].

5. Вирусни пневмонии

Cytomegalovirus (CMV) е най-честият причинител на вирусна пневмония при пациенти с HIV инфекция. Повечето заболявания се развиват при CMV серопозитивни пациенти, като по-често са ре-

зултат от реактивация на латентна, отколкото от нова инфекция [21].

Клинична картина

Най-честите клинични прояви на цитомегал-вирусната инфекция са гастроентероколит и ретинит, пневмонията е рядка. CMV често се изолира от материал от БАЛ при пациенти с напреднала имуносупресия. Повечето от случаите с пневмония са при пациенти с брой на CD4 клетките под 50/ μ L, като най-честите клинични прояви са кашлица, диспнея и фебрилитет [21, 27]. Тези симптоми продължават 2-4 седмици. Аускултацията може да установи нормална находка или хрипове, или данни за плеврален излив. Серумните стойности на LDH са повишени.

Рентгенологични промени

Рентгенологичните промени при CMV пневмония са разнообразни – ретикуларни или тип „матово стъкло“ инфилтрати, алвеоларни инфилтрати или нодули [21]. Може да се наблюдават и плеврални изливи. Плевралните изливи са диференциалнодиагностичен белег, различаващ CMV пневмонията от РСР, където плевралните изливи са редки.

Диагноза

CMV инфекцията често протича като дисеминирана и засяга много органи. Диагнозата CMV пневмония изисква установяването на цитопатични включвания и специфични цитопатични изменения в белите дробове. Културалните изследвания на материали от БАЛ и трансbronхиална биопсия не са достатъчни за поставяне на диагнозата CMV пневмония [21, 27].

Лечение

Началната интензивна терапия е поне 3 седмици, след което следва поддържаща терапия в редуцирани дози. Поддържащата терапия се прекратява най-малко 6 месеца след повишаване на броя на CD4 клетките > 150/ μ L. Паралелно с етиологичното лечение се започва и АРТ, която значително подобрява прогнозата на заболяването. Не се препоръчва първична профилактика за тази опортюнистична инфекция. Първи медикамент на избор е Valganciclovir, който е с добра орална абсорбция. През острата фаза дозата е 2 табл. от 450 mg два пъти дневно, в поддържащата фаза е два пъти дневно по 1 таблетка [12]. Алтернативно лечение се провежда с Ganciclovir в доза 5 mg/kg интравенозно два пъти дневно, но не се препоръчва за поддържаща терапия. Медикаментът е миелотоксичен. В случаи на токсичност или по-рядко резистентност към Valganciclovir, лечението се провежда с Foscarnet 90 mg/kg интравенозно два пъти

дневно. За поддържаща терапия дозата е 120 mg/kg интравенозно 5 дена от седмицата. Странични ефекти на Foscarnet са нефротоксичност и болезнени язви по пениса. За да се редуцира токсичността им, се използва комбинацията от Ganciclovir + Foscarnet в намалени наполовина дози. Рядко за лечение се използва и Cidofovir 5 mg/kg/ден интравенозно. Предимството му е, че има дълъг полуживот и може да се прилага веднъж седмично. За поддържаща терапия се прилага веднъж на 14 дни. Страничните ефекти са свързани с неговата нефротоксичност, което изисква добра хидратация на пациентите. В стадий на проучване са нови анти-CMV медикаменти – моноклонално антитяло (MSL109), Cyclopropavir и др. [12].

6. Паразитни пневмонии

Toxoplasma gondii е най-честият причинител на паразитна пневмония при HIV инфектирани. Повечето заболявания се развиват при пациенти, серопозитивни за *Toxoplasma* като реактивация на латентна инфекция [2, 14].

Клинична картина

Белодробната токсоплазмоза е рядка локализация на паразитозата и може да се развие при пациенти с енцефалит или дисеминирана болест, рядко като самостоятелно заболяване. Токсоплазмозата се развива най-често при пациенти с брой на CD4 клетките под 100/ μ L. Белодробната токсоплазмоза клинично се проявява с непродуктивна кашлица, диспнея и фебрилитет. Понякога дисеминираната токсоплазмоза протича с остра дихателна недостатъчност. Аускултаторната находка може да е нормална или да има хрипове. Чести са огнищните неврологични симптоми [2, 19].

Рентгенологични промени

Рентгенологичните промени често са двустранни инфилтрати, които могат да бъдат ретикулонодуларни като при РСР или груби нодуларни, подобни на тези при туберкулоза или гъбична пневмония. Може да се установят и плеврални изливи [7, 19].

Диагноза

Почти всички пациенти с токсоплазмоза имат положителни серологични изследвания за IgG антитоксоплазмени антитела [14]. Липсата на антитела отхвърля диагнозата токсоплазмоза. Диагнозата белодробна токсоплазмоза се потвърждава чрез бронхоскопия с БАЛ.

Лечение

Лечението в острата фаза продължава 4-6 седмици с тройна комбинация, включваща медикаментите Sulfadiazine 2-3 таблетки от 500 mg дневно плюс Pyrimethamine 2 таблетки от 25 mg

два пъти дневно (за 3 дни, после дозата се намалява наполовина) плюс Leucovorin (фолиева киселина) 3 x 1 таблетка от 15 mg/седмично [12]. Sulfadiazine и Pyrimethamine са миелотоксични поради антифолиев ефект, което налага заместваща терапия с фолиева киселина. В случаи на алергия към сулфонамиди се препоръчва алтернативен лекарствен режим с Clindamycin – 4 x 1 амп. (600 mg) интравенозно дневно или 4 x 1 табл. (600 mg) плюс Pyrimethamine 2 x 2 таблетки от 25 mg дневно (3 дни, след това половината доза) плюс Leucovorin 3 x 1 табл. от 15 mg седмично. Clindamycin може да предизвика тежки псевдомембранозни колити. Друг алтернативен режим е Atovaquone суспензия 10 ml два пъти дневно (1500 mg два пъти дневно) плюс Pyrimethamine 2 x 2 таблетки от 25 mg дневно (3 дни, след това половината доза) плюс Leucovorin 3 x 1 таблетка от 15 mg седмично.

Атиретровирусна терапия трябва да се започне възможно най-скоро, паралелно с терапията за токсоплазмоза.

След терапията в острата фаза следва поддържаща терапия. Лекарствените режими са като тези за лечение на острата фаза, но дозите на медикаментите са намалени наполовина. Прекъсва се при брой на CD4 > 200/μl повече от 6 месеца.

Профилактика

При всички пациенти, при които се установяват антитела от клас IgG към *Toxoplasma gondii* и са с брой на CD4 клетки < 100/μl, е необходимо да се провежда първична профилактика. Средство на избор е Cotrimoxazole 1 таблетка от 480 mg дневно или Dapsone 2 таблетки от 50 mg дневно или Dapsone 1 таблетка от 50 mg дневно плюс Pyrimethamine 2 таблетки от 25 mg седмично плюс Leucovorin 2 таблетки от 15 mg седмично. Първичната профилактика може да бъде прекъсната при брой на CD4 клетки > 200/μl за поне три месеца [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ


Диференциалната диагноза на пневмонията при пациенти с HIV инфекция е в широки граници. Клиничните прояви на белодробните инфекции в тази популация са неспецифични. Рентгенологичните промени са разнообразни и непатогномонични за съответния патоген и могат да се припокриват с неинфекциозни белодробни заболявания. Поради дисеминацията на голяма част от тези инфекции рентгенологичните промени често са двустранни интерстициални инфилтрати или тип „матово стъкло“ с изключение на белодробната аспергилоза от

разгледаните по-горе заболявания. Бронхоскопията в много от случаите поставя окончателната диагноза. Лечението на тези инфекции е продължително поради ниския брой на CD4 клетките и трябва да бъде индивидуализирано според клиничния отговор и имунния статус на всеки пациент. Първичната и вторичната профилактика зависят от броя на CD4 клетките, както и от други рискови фактори, като например географския район. Точната диагноза и подходящото лечение и профилактика на HIV свързаните пневмонии е важна стратегия за понижаване на заболяемостта и смъртността, свързана с HIV/СПИН.

Библиография

1. Янчева, Н. ХИВ и туберкулоза. Наука Инфектология и Паразитология, бр.1, 2010 г.
2. Янчева, Н. Опортюнистични паразитози. Практическа педиатрия, бр. 5, 2011, 22-24.
3. Batungwanayo J, Taelman H, Dhote R, et al. Pulmonary tuberculosis in Kigali, Rwanda. Impact of human immunodeficiency virus infection on clinical and radiographic presentation. *Am Rev Respir Dis.* 1992;146(1):53-6.
4. Chuck SL, Sande MA. Infections with *Cryptococcus neoformans* in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* 1989;321(12):794-9.
5. Conces DJ, Jr., Stockberger SM, Tarver RD, Wheat LJ. Disseminated histoplasmosis in AIDS: findings on chest radiographs. *AJR Am J Roentgenol.* 1993;160(1):15-9.
6. Crothers K, Huang L, Goulet JL, et al. HIV infection and risk for incident pulmonary diseases in the combination antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(3):388-95.
7. DeLorenzo LJ, Huang CT, Maguire GP, Stone DJ. Roentgenographic patterns of *Pneumocystis carinii* pneumonia in 104 patients with AIDS. *Chest.* 1987;91(3):323-7.
8. Fisk DT, Meshnick S, Kazanjian PH. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients in the developing world who have acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis.* 2003;36(1):70-8.
9. Gruden JF, Huang L, Turner J, et al. High-resolution CT in the evaluation of clinically suspected *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients with normal, equivocal, or nonspecific radiographic findings. *Am J Roentgenol.* 1997;169(4):967-75.
10. Havlir DV, Barnes PF. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1999;340(5):367-73.
11. Hirschtick RE, Glassroth J, Jordan MC, et al. Bacterial pneumonia in persons infected with the human immunodeficiency virus. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333(13):845-51.
12. Hoffman, Rockstroh. HIV 2015.
13. Huang L, Hecht FM, Stansell JD, et al. Suspected *Pneumocystis carinii* pneumonia with a negative induced sputum examination. Is early bronchoscopy useful? *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151(6):1866-71.
14. Huang, L., Crothers, K.A. HIV associated Opportunistic Pneumonias. *Respirology*, 2009. May;14(4):474-485.

15. Jones BE, Young SM, Antoniskis D, et al. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148(5):1292-7.
16. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med.* 2007;146(5):340-54.
17. Meyohas MC, Roux P, Bollens D, et al. Pulmonary cryptococcosis: localized and disseminated infections in 27 patients with AIDS. *Clin Infect Dis.* 1995;21(3):628-33.
18. Miller R. HIV associated respiratory diseases. *Lancet*, 1996 Aug 3;348(9023):307-12.
19. Rabaud C, May T, Lucet JC, et al. Canton P. Pulmonary toxoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus: a French National Survey. *Clin Infect Dis.* 1996;23(6):1249-54.
20. Rodriguez-Barradas MC, Goulet J, Brown S, et al. Impact of pneumococcal vaccination on the incidence of pneumonia by HIV infection status among patients enrolled in the Veterans Aging Cohort 5-Site Study. *Clin Infect Dis.* 2008;46(7):1093-100.
21. Salomon N, Gomez T, Perlman DC, et al. Clinical features and outcomes of HIV related cytomegalovirus pneumonia. *AIDS.* 1997;11(3):319-24.
22. Singh VR, Smith DK, Lawrence J, et al. Coccidioidomycosis in patients infected with human immunodeficiency virus: review of 91 cases at a single institution. *Clin Infect Dis.* 1996;23(3):563-8.
23. Thomas CF, Jr., Limper AH. Pneumocystis pneumonia. *N Engl J Med.* 2004;350(24):2487-98.
24. UNAIDS, 2015 World AIDS Day report.
25. Visnegarwala F, Graviss EA, Lacke CE, et al. Acute respiratory failure associated with cryptococcosis in patients with AIDS: analysis of predictive factors. *Clin Infect Dis.* 1998;27(5):1231-7.
26. Wheat LJ, Connolly-Stringfield PA, Baker RL, et al. Disseminated histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome: clinical findings, diagnosis and treatment, and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1990;69(6):361-74.
27. Zhao, G., Li, J.Y., Atlas, E., Cleary, J.P. Cytomegalovirus pneumonitis as an initial presentation in an HIV infected patient. *Conn Med.* 1999 Oct;63(10):585-8.



ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА
Отдел Научна медицинска информация

ПРЕДЛАГА

СТИЛОВА РЕДАКЦИЯ

КОРЕКЦИЯ

И ФОРМАТИРАНЕ

НА МЕДИЦИНСКИ ТЕКСТОВЕ

ХУДОЖЕСТВЕНО И ТЕХНИЧЕСКО ОФОРМЛЕНИЕ

Централна медицинска библиотека
1431 София, ул. "Св. Г. Софийски" № 1
тел./факс 952 23 93