

ОБЗОР REVIEW

УДК 616.24-036.12:616.98-022.363

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-4-23-31>

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

© ¹И. Б. Викторова*, ²В. Н. Зими́на, ³А. В. Кравченко¹Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, г. Новокузнецк, Россия²Российский университет дружбы народов, Москва, Россия³Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия

Повышение частоты регистрации неоппортунистических заболеваний органов дыхания при ВИЧ-инфекции обусловлено увеличением продолжительности жизни больных на фоне антиретровирусной терапии (АРТ). Обзор литературы посвящен хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) — наиболее частому неинфекционному заболеванию легких, распространенность которого среди больных ВИЧ-инфекцией выше, чем в популяции.

В обзоре представлены актуальные сведения по состоянию проблемы сочетания ВИЧ-инфекции и ХОБЛ, приведены основные механизмы формирования и течения ХОБЛ при ВИЧ-инфекции, а также факторы, способствующие взаимному влиянию коморбидных состояний. Отдельно освещены особенности терапии ХОБЛ на фоне проведения АРТ и представлены сведения о значимых лекарственных взаимодействиях между некоторыми классами медикаментов для базисной терапии ХОБЛ и антиретровирусными препаратами.

Социально-экономическая значимость обеих нозологий обосновывает более широкое информирование пульмонологов, терапевтов и инфекционистов об особенностях течения и терапии ХОБЛ при ВИЧ-инфекции.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ВИЧ-инфекция

*Контакт: Викторова Ирина Борисовна, irina.viktoroff@mail.ru

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND HIV-INFECTION

© ¹Irina B. Viktorova*, ²Vera N. Zimina, ³Aleksey V. Kravchenko¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russia²Peoples' friendship University of Russia, Moscow, Russia³Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

The increasing life expectancy of HIV-infected persons due to antiretroviral therapy (ART) is associated with growing frequency of non-opportunistic respiratory diseases. This review of literature is devoted to chronic obstructive pulmonary disease (COPD), which is known to be the most common chronic noninfectious lung condition in HIV-patients. The prevalence of COPD in the global population with HIV is high and is associated with HIV.

The article contains actual data on HIV/COPD comorbidity, presents current information on mechanism of COPD development in HIV-infection, factors contributing to the mutual influence and adverse course of comorbid conditions. The specialties of COPD treatment during ART and clinically significant drug interactions between different COPD medications and some antiretrovirals are highlighted.

The socio-economic significance of both HIV-infection and COPD argues wide informing of pulmonologists, therapists and infectious disease specialists about the course and treatment of COPD in persons with HIV-infection.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, HIV-infection

*Contact: Viktorova Irina Borisovna, irina.viktoroff@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Викторова И.Б., Зимина В.Н., Кравченко А.В. Хроническая обструктивная болезнь легких при ВИЧ-инфекции // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2020. Т. 12, № 4. С. 23–31. <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-4-23-31>.

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Viktorova I.B., Zimina V.N., Kravchenko A.V. Chronic obstructive pulmonary disease and HIV-infection // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2020. Vol. 12, No. 4. P. 23–31. <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-4-23-31>.

Известно, что болезни органов дыхания остаются ведущей причиной заболеваемости и смертности среди больных ВИЧ-инфекцией во всем мире [1]. В нашей стране состояния, связанные с поражением легких, являются основной причиной обращения больных ВИЧ-инфекцией за медицинской помощью; легочная патология регистрируется у 80% умерших больных ВИЧ-инфекцией в инфекционном стационаре [2]. Кемеровская область (население 2,7 млн человек) в течение ряда лет удерживает лидирующие позиции как по заболеваемости ВИЧ-инфекцией (в настоящее время около 2% населения области инфицированы ВИЧ), так и по хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). По данным 2016 г. заболеваемость ХОБЛ в Кемеровской области превышала среднероссийскую в два раза и составляла 124,7/100 тыс. [3]. Особенности промышленности эпидемиологически неблагоприятного региона обуславливают высокую распространенность респираторных симптомов и факторов риска ХОБЛ среди населения, что делает актуальной исследование проблемы этой сочетанной патологии.

В ходе эпидемии ВИЧ-инфекции происходили изменения в спектре заболеваний легких, развивающихся у больных ВИЧ-инфекцией. До появления антиретровирусной терапии (АРТ) ведущую роль в заболеваемости и смертности среди людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), играли вторичные инфекционные заболевания. К настоящему времени в связи с широким использованием АРТ, в некоторых регионах определяется снижение частоты оппортунистических инфекций, и, соответственно, уменьшаются показатели смертности от ВИЧ-инфекции. Вместе с тем по мере увеличения продолжительности жизни ЛЖВ на фоне АРТ стала возрастать частота регистрации таких неоппортунистических заболеваний органов дыхания, как хроническая ХОБЛ, легочная артериальная гипертензия и рак легкого. Исследование распространенности заболеваний легких у больных ВИЧ-инфекцией, госпитализированных во Франции за период с 2007 по 2013 год (n=52 091), продемонстрировало, что среди ЛЖВ значительно уве-

личились доля неинфекционных заболеваний (с 45,6% до 54,7%), тогда как доля пациентов с хотя бы одним инфекционным поражением легких отчетливо снизилась. Наиболее частыми причинами госпитализаций больных ВИЧ-инфекцией в возрасте 30–49 лет по результатам этого исследования были ХОБЛ, эмфизема, хроническая дыхательная недостаточность, фиброз легких и легочная артериальная гипертензия [4].

Отечественные публикации по проблеме ХОБЛ у больных ВИЧ-инфекцией единичны, но также указывают на высокую частоту ХОБЛ (до 50%) среди ЛЖВ [5]. Ограниченное внимание к проблеме ХОБЛ у ЛЖВ в России, возможно, обусловлено сохраняющейся большей клинической и эпидемиологической значимостью других, так называемых «вторичных» заболеваний легких, абсолютное большинство которых являются инфекционными и имеют неблагоприятный ближайший прогноз.

Высокая распространенность курения сигарет среди ЛЖВ делает значимой проблему болезней, ассоциированных с курением; по некоторым данным, ХОБЛ могут страдать до 25% больных ВИЧ-инфекцией [6]. Вместе с тем существует небезосновательное мнение, что проблема ХОБЛ среди ЛЖВ является недооцененной и недостаточно изученной, и фактические данные о распространенности и эффективных стратегиях скрининга ХОБЛ в этой популяции довольно ограничены [7]. В перспективе при удлинении сроков жизни ЛЖВ на фоне эффективной АРТ, продолжающееся курение может привести к дальнейшему росту распространенности ХОБЛ и другой неинфекционной патологии среди больных ВИЧ-инфекцией, что диктует необходимость более пристального внимания специалистов к этой проблеме [8].

Имеются сведения, что среди ЛЖВ выше не только распространенность таких респираторных симптомов, как кашель и одышка (предикторами которых являются продолжение курения и перенесенные инфекции нижних дыхательных путей), но и частота регистрации ХОБЛ [9]. По некоторым данным, обструктивные изменения регистрируются более чем у 20% ЛЖВ, снижение диффузион-

ной способности легких наблюдается у 50% больных ВИЧ-инфекцией, а вероятность развития ХОБЛ среди них на 50–60% выше, чем у ВИЧ-негативных пациентов [10, 11]. В частности, данные, опубликованные К. Crothers и соавт. [12], свидетельствуют о более высокой заболеваемости ХОБЛ среди ЛЖВ: частота регистрации ХОБЛ была на 8% выше среди больных ВИЧ-инфекцией в возрасте старше 50 лет и на 17% выше среди ЛЖВ моложе 50 лет по сравнению с лицами, не инфицированными ВИЧ. Разница в показателях распространенности ХОБЛ среди лиц с различным ВИЧ-статусом оказалась существенно выше в более молодом возрасте, что может указывать на потенциальное раннее начало заболевания ХОБЛ легких у больных ВИЧ-инфекцией.

Эмфизема легких рассматривается в качестве одного из типичных неинфекционных легочных проявлений ВИЧ-инфекции. Первые данные, свидетельствующие о частом формировании эмфиземы и бронхиальной обструкции у ЛЖВ, были опубликованы в 1989 г. [13]; в дальнейшем были получены сведения, подтверждающие более частое (15%) развитие эмфизематозных и обструктивных изменений у больных ВИЧ-инфекцией в сравнении с неинфицированными ВИЧ людьми (2%) [14]. В настоящее время имеются указания на ведущую роль эмфиземы в клиническом течении ХОБЛ при ВИЧ-инфекции [15, 16]. В исследовании EXHALE (Longitudinal analysis of the Examinations of HIV-Associated Lung Emphysema) с участием 196 ЛЖВ и 165 неинфицированных ВИЧ лиц, которым были проведены спирометрия и компьютерная томография, было выявлено, что наличие обструкции воздушного потока повышало риск смертельного исхода у ЛЖВ в 3,1 раза, а эмфизема, занимающая более 10% объема легких (по данным количественного определения эмфиземы), увеличивала риск смерти в 2,4 раза [17]. Однако, несмотря на частое выявление эмфиземы среди ЛЖВ, в литературе нам не удалось найти статистических данных о распространенности или преобладании эмфизематозного фенотипа ХОБЛ среди больных ВИЧ-инфекцией.

Сведения о факторах, влияющих на развитие и течение ХОБЛ при ВИЧ-инфекции, неоднородны. В многоцентровом исследовании, посвященном легочным осложнениям ВИЧ-инфекции (Pulmonary Complications of HIV Infection Study, PCHIS), было показано, что основными факторами, определяющими формирование эмфиземы и снижение DL_{CO} , стали прогрессирующая ВИЧ-

инфекция со снижением количества CD4-лимфоцитов менее 200 кл./мкл, а также факторы, не связанные напрямую с ВИЧ-инфекцией (раса, курение сигарет и употребление инъекционных наркотиков [18]. В другом крупном исследовании с участием 1446 находящихся на АРТ больных ВИЧ-инфекцией, которым была выполнена спиральная компьютерная томография (СКТ) легких, получены сведения о выявлении признаков эмфиземы и/или бронхолитита у 50% обследованных; в частности у 13% обследованных определялась картина бронхолитита, у 19% — эмфизема легких, а у 16% — их сочетание; в этом исследовании наиболее значимыми факторами развития эмфиземы и бронхолитита среди больных ВИЧ-инфекцией стали курение и парентеральное употребление наркотических веществ [19].

Известно, что большинство людей, инфицированных ВИЧ, проживает в странах с низким и средним уровнем доходов, где велика распространенность курения. Имеются также данные, подтверждающие негативную роль парентерального или ингаляционного употребления наркотических веществ в развитии различных легочных поражений, в том числе ХОБЛ [20, 21], при этом распространенность курения и внутривенного употребления психоактивных веществ среди ЛЖВ выше, чем в популяции [22]. Вместе с тем не во всех случаях развития ХОБЛ при ВИЧ-инфекции имеются указания на применение наркотических веществ. Более того, имеются сведения о выявлении патологии мелких бронхов и эмфиземы при СКТ среди ЛЖВ в отсутствие анамнеза курения сигарет и применения наркотических веществ. В этой связи не вполне оправданно экстраполировать имеющиеся научные данные об особенностях легочной патологии у потребителей наркотиков на всех ЛЖВ, страдающих ХОБЛ. С современных позиций ВИЧ-инфекция рассматривается как самостоятельный независимый фактор развития ХОБЛ, даже несмотря на наличие важнейших индивидуальных факторов риска [23].

Механизм формирования ХОБЛ у ЛЖВ не до конца изучен и обусловлен сложным взаимодействием нескольких факторов. Считается, что заболеваемость и смертность от заболеваний, не связанных напрямую с ВИЧ-инфекцией, вероятно, обусловлены воспалением, вызванным репликацией ВИЧ, вирусной экспрессией и потерей иммунорегуляторных клеток [24]. Хроническое легочное воспаление при ВИЧ-инфекции, ВИЧ-ассоцииро-

ванный иммунодефицит с развитием рецидивирующих легочных инфекций (в том числе туберкулеза), иммунное старение и прямое воздействие вирусных белков — эти составляющие могут рассматриваться в качестве дополнительных потенциальных патогенетических механизмов формирования ХОБЛ у ЛЖВ [25–27]. Имеются немногочисленные данные, рассматривающие возможную роль побочных реакций АРТ в развитии легочной патологии, однако механизм лекарственного влияния на формирование бронхиальной обструкции и/или эмфиземы у ЛЖВ точно не известен, но предполагается как прямое лекарственное воздействие, так и опосредованное, через восстановление иммунитета после начала АРТ с усилением воспалительного ответа и аутоиммунного воспаления [28].

Учитывая роль хронического воспаления при ВИЧ-инфекции, прямого воздействия белков ВИЧ и иммуносупрессии можно предполагать, что отсутствие эффективного лечения ВИЧ-инфекции оказывает отрицательное влияние на формирование и течение ХОБЛ. Имеются сведения о том, что плохо контролируемая ВИЧ-инфекция ухудшает показатели функции внешнего дыхания и ускоряет снижение функции легких примерно на 55–75 мл/год. [29], а пациенты с неудовлетворительным вирусологическим контролем ВИЧ-инфекции или низким количеством CD4-лимфоцитов, имеют более выраженную бронхиальную обструкцию и ограничения воздушно-го потока и, возможно, более значимые диффузионные нарушения по сравнению с людьми, не инфицированными ВИЧ и ЛЖВ с хорошо контролируемой ВИЧ-инфекцией [30].

Важную отрицательную роль в формировании и течении ХОБЛ у ЛЖВ играют и вторичные инфекции. Установлено, что 80% бактериальных пневмоний при ВИЧ-инфекции развиваются при количестве CD4-лимфоцитов менее 400 кл/мкл, а повторные пневмонии — при количестве менее 300 кл/мкл [31], а, как известно, бактериальные пневмонии (в том числе повторные), ухудшают течение и прогноз для пациентов с ХОБЛ. ХОБЛ, в свою очередь, рассматривается в качестве независимого фактора риска развития бактериальных пневмоний, туберкулеза и пневмоцистоза среди больных ВИЧ-инфекцией [32]. В частности, установлено, что ХОБЛ и продолжающееся курение ассоциированы с колонизацией респираторного тракта *Pneumocystis jirovecii*, что приводит к взаимному отягощению этих заболеваний в случае манифестации пневмоцистоза у ЛЖВ [33].

По некоторым данным, адекватная АРТ и профилактическое применение ко-тримоксазола (в качестве профилактики пневмоцистоза и токсоплазмоза) способны уменьшить риск развития бактериальных пневмоний, тогда как низкое количество CD4-лимфоцитов, неподавленная вирусная нагрузка (ВН), а также курение сигарет и парентеральное потребление психоактивных веществ ассоциированы с повышенным риском пневмоний, которые оказывают негативное влияние на течение ХОБЛ [34–36].

Имеющиеся сведения о комплексном воздействии ВИЧ на дыхательные пути дают основания предполагать, что эффективное лечение ВИЧ-инфекции способно влиять не только на развитие и течение ХОБЛ путем подавления репликации ВИЧ, но и на снижение частоты развития вторичных инфекций и обострений. Вместе с тем, отсутствуют данные, свидетельствующие о сохраняющемся более высоком риске развития ХОБЛ среди ЛЖВ, несмотря на широкое использование АРТ [37], что говорит о необходимости дальнейшего изучения взаимосвязи ХОБЛ и ВИЧ-инфекции.

Исследования по проблеме обострений ХОБЛ у ЛЖВ в настоящее время немногочисленны. Однако известно, что обострения ХОБЛ у ЛЖВ протекают более тяжело; так, в ретроспективном исследовании с включением 1 580 207 пациентов с ХОБЛ (8902 из которых были ВИЧ-инфицированы), показано, что ЛЖВ имели более высокую частоту госпитализаций по поводу ХОБЛ и более высокие показатели госпитальной летальности, чем неинфицированные ВИЧ больные ХОБЛ [38]. В литературе нам не удалось найти сведений об особенностях микробной флоры и, соответственно, по особенностям антимикробной терапии инфекционных обострений ХОБЛ при ВИЧ-инфекции.

Данные, полученные при изучении факторов, влияющих на частоту обострений ХОБЛ у ЛЖВ, довольно неоднородны. Некоторыми авторами было продемонстрировано, что независимым фактором снижения функции легких является плохо контролируемая ВИЧ-инфекция, а основным фактором риска развития обострения ХОБЛ является выраженная ВИЧ-ассоциированная иммуносупрессия (количество CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл) [39]. Другие исследователи показали, что факторами, ассоциированными с развитием обострения ХОБЛ у ЛЖВ были не количество CD4-лимфоцитов, а исходно низкие показатели ОФВ₁ и высокая вирусная нагрузка [40].

Принципы лечения ХОБЛ у ЛЖВ те же, что и у лиц, неинфицированных ВИЧ. Рекомендации по обучению ЛЖВ, отказу от курения, вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции не имеют особенностей. Объем медикаментозной терапии ХОБЛ в настоящее время определяется группой, к которой отнесен пациент ХОБЛ на основании оценки выраженности симптомов и риска обострений (А, В, С или D). Препаратами выбора в терапии ХОБЛ являются длительно действующие бронхолитики¹.

В современных клинических руководствах не предусмотрены специальные рекомендации по терапии стабильной ХОБЛ или ее обострений для пациентов с ВИЧ-инфекцией, получающих АРТ. Рекомендации по выбору антиретровирусной терапии для ЛЖВ, получающих терапию ХОБЛ, также отсутствуют. Вместе с тем существуют важные фармакотерапевтические особенности при этих коморбидных состояниях.

Известно, что современная концепция лечения ХОБЛ не предусматривает широкого назначения ингаляционных глюкокортикостероидов, а показания к их применению при ХОБЛ ограничены узким кругом клинических ситуаций. Вместе с тем не секрет, что многие пациенты с ХОБЛ (в числе которых и ЛЖВ) продолжают лечение ингаляционными глюкокортикостероидами, применение которых может быть сопряжено не только с отсутствием эффекта от терапии, но и рисками, превосходящими ожидаемую пользу. Во-первых, есть данные, что использование ингаляционных кортикостероидов ассоциировано с повышенным риском развития пневмонии [41] и туберкулеза [42, 43] у людей, не инфицированных ВИЧ; для ЛЖВ применение ингаляционных кортикостероидов может еще более потенцировать этот риск (особенно при иммуносупрессии, неадекватной АРТ или ее отсутствии). Во-вторых, в настоящее время известны о значимых лекарственных взаимодействиях при совместном применении ингаляционных кортикостероидов и некоторых антиретровирусных препаратов.

При лечении ВИЧ-инфекции для повышения в крови концентрации ингибиторов протеазы ВИЧ и ингибитора интегразы элвитегравира используется бустирование препаратов вторым агентом (ритонавиром или кобицистатом). Бустеры (ритонавир и кобицистат) повышают концентрацию

антиретровирусных препаратов путем ингибирования печеночных энзимов системы цитохрома Р450, ответственных за метаболизм указанных антиретровирусных препаратов. Такая комбинация позволяет повысить эффективность применения ингибиторов протеазы или элвитегравира с помощью более низких доз. Стоит отметить, что свойством ингибирования системы цитохрома Р450 обладают и небустированные ингибиторы протеазы.

Установлено, что ингаляционные кортикостероиды метаболизируются посредством системы цитохрома Р450 СYP3A4 и в связи с этим участвуют в лекарственных взаимодействиях с указанными препаратами. И поэтому важно иметь в виду, что одновременный прием ингибиторов протеазы, усиленных ритонавиром или кобицистатом, с ингаляционными кортикостероидами способен привести к повышению концентрации кортикостероидов и симптоматическому гиперкортицизму. Подобные взаимодействия с развитием тяжелого гиперкортицизма были неоднократно описаны на примере больных ВИЧ-инфекцией, получавших ингаляционный флутиказон [44, 45]. Необходимо учитывать, что другие ингаляционные кортикостероиды, включая будесонид и мометазон, и, в значительно меньшей степени, беклометазон, также могут приводить к появлению симптомов гиперкортицизма, при одновременном назначении с бустированными ингибиторами протеазы или элвитегравиром [46].

Важно подчеркнуть, что описанные лекарственные взаимодействия, приводящие к системному накоплению ингаляционных кортикостероидов, могут увеличивать риск развития не только пневмоний, но и других вторичных инфекций, в частности туберкулеза, являющегося в России самым частым вторичным заболеваний среди ЛЖВ.

При совместном применении ингаляционные кортикостероидов и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (эфавирез, этравирин, невирапин) может наблюдаться противоположный эффект со снижением концентрации флутиказона, мометазона и будесонида.

В настоящее время настоятельно не рекомендуется одновременное применение ингаляционных флутиказона, мометазона и будесонида при использовании ингибиторов протеазы в режиме АРТ, если только польза от их применения не будет превосходить возможный риск нежелательных

¹ GOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD (2019 report). [Av. at: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf> (Дата обращения: 11.11.2019)].

реакций [47]. В отношении совместного применения ингаляционного беклометазона и ингибиторов протеазы строгие ограничения отсутствуют, поэтому в случаях, требующих ингаляционной терапии кортикостероидами у ЛЖВ, целесообразно применение беклометазона.

Следует учитывать аналогичные взаимодействия ингибиторов протеазы и бустированного элвитагравира и с системными кортикостероидами, в результате чего увеличивается концентрация кортикостероидов с риском развития гиперкортицизма. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы вызывают обратный эффект в виде снижения концентрации системных кортикостероидов. В свете описанных взаимодействий, в ситуациях, когда пациенту с ВИЧ-инфекцией показано применение системных кортикостероидов, возможно некоторое уменьшение их дозы для минимизации риска лекарственных взаимодействий.

Другие взаимодействия между антиретровирусными препаратами и средствами для лечения ХОБЛ не столь выражены. Имеются сведения о возможном повышении концентрации умеклидиния на фоне приема ингибиторов протеазы и элвитагравира/кобицистата, что, однако, не требует коррекции доз. Не отмечается и клинически значимых лекарственных взаимодействий между остальными М-холинолитиками и антиретровирусными препаратами.

Имеются особенности применения некоторых β_2 -агонистов на фоне АРТ. Так, в результате совместного применения формотерола или сальметерола с ингибиторами протеазы (атазанавиром и лопинавиром) происходит увеличение концентрации указанных β_2 -агонистов, что требует более частого мониторинга, поскольку имеется риск развития клинически значимых взаимодействий с удлинением интервала $Q-T$. В то же время следует учитывать, что на фоне приема ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (эфавиренз, этравирин, невирапин) концентрация сальметерола снижается.

Клинически значимых лекарственных взаимодействий между остальными β_2 -агонистами и антиретровирусными препаратами не описано.

Значимое снижение концентрации ингибитора фосфодиэстеразы-4 рофлумиласта отмечено при одновременном приеме с ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (эфавиренз, этравирин, невирапин), что важно принимать во внимание, несмотря на относительно редкое применение рофлумиласта¹.

Учитывая потенциальные клинически значимые взаимодействия при лечении ХОБЛ на фоне АРТ, следует отдавать предпочтение длительно действующим антихолинергическим препаратам или их комбинации с длительно действующими β_2 -агонистами. Лишь при неэффективности данных препаратов возможно применение ингаляционных кортикостероидов в качестве двойной или тройной терапии. Ингаляционные глюкокортикостероиды назначаются в случае повторных обострений, особенно когда имеются сведения о наличии бронхиальной астмы, эозинофилии крови или мокроты. При необходимости применения ингаляционных кортикостероидов у ЛЖВ, получающих АРТ, целесообразно учитывать возможные лекарственные взаимодействия и использовать наиболее низкую эффективную дозу беклометазона с регулярным осмотром пациентов на предмет выявления гиперкортицизма и/или развития вторичных инфекций.

Таким образом, растущая значимость неинфекционной патологии среди ЛЖВ, имеющиеся особенности формирования и течения ХОБЛ у больных ВИЧ-инфекцией делают важным дальнейшее междисциплинарное исследование проблемы этих сочетанных заболеваний, в том числе в регионах с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции и ХОБЛ. Учитывая социально-экономическую значимость обеих нозологий необходимо более широкое информирование пульмонологов, терапевтов и инфекционистов об особенностях течения и терапии ХОБЛ при ВИЧ-инфекции.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fitzpatrick M.E., Kunisaki K.M., Morris A. Pulmonary disease in HIV-infected adults in the era of antiretroviral therapy // *AIDS*. 2018. No. 32 (3). P. 277–292. doi: 10.1097/QAD.0000000000001712.
2. Шахгильдян В.И., Ядрихинская М.С., Сафонова А.П., Домонова Э.А., Шипулина О.Ю., Альварес-Фигероа М.В., Долгова Е.А., Тишкевич О.А. Структура вторичных заболеваний и современные подходы к их лабораторной диагностике у больных ВИЧ-инфекцией //

¹ EACS Guidelines version 10.0 (Nov 2019). 122 p. Available from: https://www.eacsociety.org/files/2019_guidelines-10.0_final.pdf (Дата обращения: 15.11.2019).

- Эпидемиология и инфекционные болезни. 2015. No. 1. С.24–30. [Shahgildyan V.I., Yadrikhinskaya M.S., Safonova A.P., Domonova E.A., Shipulina O.Yu., Alvarez-Figueroa M.V., Dolgova E.A., Tishkevich O.A. The structure of secondary diseases and modern approaches to their laboratory diagnosis in patients with HIV infection. *Epidemiology and infectious diseases*, 2015, No. 1, pp. 24–30 (In Russ.)].
3. Ханин А.Л., Шабина О.П., Викторова И.Б. Болезни органов дыхания в промышленном регионе Сибири: анализ заболеваемости на примере Кемеровской области // *Вестник современной клинической медицины*. 2019. Т. 12. Вып. 3. С. 47–53. doi: 10.20969/VSKM.2019.12(3).47–53 [Khanin A.L., Shabina O.P., Viktorova I.B. Respiratory diseases in industrial region of Siberia: morbidity analysis on the example of the Kemerovo region. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*, 2019, Vol. 12 (3), pp. 47–53 (In Russ.)].
4. Maitre T., Cottenet J., Beltramo G., Georges M., Blot M., Piroth L., Bonniaud P., Quantin C. Increasing burden of noninfectious lung disease in persons living with HIV: a 7-year study using the French nationwide hospital administrative database // *Eur. Respir. J.* 2018. No. 52 (3). pii: 800359. doi: 10.1183/13993003.00359-2018.
5. Боровицкий В.С., Овчинникова Е.В., Халявина А.А., Тюлькин С.А., Тюлькин О.П. Особенности диагностики хронической обструктивной болезни легких у лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, отбывающих наказание в учреждениях Федеральной службы исполнения наказаний России в Кировской области // *Пульмонология*. 2016. № 26 (6). С. 715–718. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-6-715-718> [Borovitskiy V.S., Ovchinnikova E.V., Khalyavina A.A., Tyul'kin S.A., Igonina O.P. Chronic obstructive pulmonary disease in HIV; infected individuals serving sentence in the institutions of the Federal Penitentiary Service of Kirov region // *Pulmonologiya*, 2016, Vol. 26 (6), pp. 715–718 (In Russ.)].
6. Samji H., Cescon A., Hogg R.S., Modur S.P., Althoff K.N., Buchacz K., Burchell A.N., Cohen M., Gebo K.A., Gill M.J., Justice A., Kirk G., Klein M.B., Korthuis P.T., Martin J., Napravnik S., Rourke S.B., Sterling T.R., Silverberg M.J., Deeks S., Jacobson L.P., Bosch R.J., Kitahata M.M., Goedert J.J., Moore R., Gange S.J.; North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design (NA-ACCORD) of IeDEA. Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada // *PLoS One*. 2013. Dec. 18; Vol. 8 (12): e81355. doi: 10.1371/journal.pone.0081355. PMID: 24367482; PMCID: PMC3867319.
7. Makinson A., Hayot M., Eymard-Duvernay S., Quesnoy M., Raffi F., Thirard L., Bonnet F., Tattevin P., Abgrall S., Quantin X., Léna H., Bommart S., Reynes J., Le Moing V.; ANRS EP48 HIV CHEST Study Team. High prevalence of undiagnosed COPD in a cohort of HIV-infected smokers // *Eur. Respir. J.* 2015. No. 45(3). P. 828–831. doi: 10.1183/09031936.00154914. Epub 2014 Oct 16.
8. Raynaud C., Roche N., Chouaid C. Interactions between HIV infection and chronic obstructive pulmonary disease: Clinical and epidemiological aspects // *Respir. Res.* 2011. No 12 (1). P. 117. doi: 10.1186/1465–9921–12–117.
9. Madeddu G., Fois A.G., Calia G.M., Babudieri S., Soddu V., Becciu F., Fiori M.L., Spada V., Lovigu C., Mannazzu M., Caddeo A., Piras B., Pirina P., Mura M.S. Chronic obstructive pulmonary disease: an emerging comorbidity in HIV-infected patients in the HAART era? // *Infection*. 2013. No. 41 (2). P. 347–353. doi: 10.1007/s15010-012-0330-x.
10. Bigna J.J., Kenne A.M., Asangbeh S.L. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in the global population with HIV: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Glob. Health*. 2018. No. 6 (2). e193–e202. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30451-5.
11. Drummond M.B., Kirk G.D. HIV-associated obstructive lung diseases: insights and implications for the clinician // *Lancet Respir. Med.* 2014. No. 2 (7). P. 583–592. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70017.
12. Crothers K., Huang L., Goulet J.L., Goetz M.B., Brown S.T., Rodriguez-Barradas M.C., Oursler K.K., Rimland D., Gibert C.L., Butt A.A., Justice A.C. HIV infection and risk for incident pulmonary diseases in the combination antiretroviral therapy era // *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 2011. No 183 (3). P. 388–395.
13. Kuhlman J.E., Knowles M.C., Fishman E.K., Siegelman S.S. Premature bullous pulmonary damage in AIDS: CT diagnosis // *Radiology*. 1989. No. 173 (1). P. 23–26.
14. Diaz P.T., King M.A., Pacht E.R., Wewers M.D., Gadek J.E., Nagaraja H.N., Drake J., Clanton T.L. Increased susceptibility to pulmonary emphysema among HIV-seropositive smokers // *Ann. Intern. Med.* 2000. No. 132. P. 369–372.
15. Petrache I., Diab K., Knox K.S., Twigg H.L. 3rd, Stephens R.S., Flores S., Tudor R.M. HIV associated pulmonary emphysema: a review of the literature and inquiry into its mechanism // *Thorax*. 2008. No. 63. P. 463–469. doi: 10.1136/thx.2007.079111.
16. Ronit A., Kristensen T., Hoseth V.S., Abou-Kassem D., Kühl J.T., Benfield T., Gerstoft J., Afzal S., Nordestgaard B.G., Lundgren J.D., Vestbo J., Kofoed K.F., Nielsen S.D. Copenhagen Comorbidity in HIV Infection (COCOMO) study group. Computed tomography quantification of emphysema in people living with HIV and uninfected controls // *Eur. Respir. J.* 2018. No. 52 (1). pii: 1800296. doi: 10.1183/13993003.00296-2018. Print 2018 Jul.
17. Triplett M., Justice A., Attia E.F., Tate J., Brown S.T., Goetz M.B., Kim J.W., Rodriguez-Barradas M.C., Hoo G.W.S., Wongtrakool C., Akgün K., Crothers K. Markers of chronic obstructive pulmonary disease are associated with mortality in people living with HIV // *AIDS*. 2018. No. 32 (4). P. 487–493. doi: 10.1097/QAD.0000000000001701.
18. Rosen M.J., Lou Y., Kvale P.A., Rao A.V., Jordan M.C., Miller A., Glassroth J., Reichman L.B., Wallace J.M., Hopewell P.C. Pulmonary function tests in HIV-infected patients without AIDS. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group // *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 1995. No. 152 (2). P. 738–745.

19. Guaraldi G., Besutti G., Scaglioni R., Santoro A., Zona S., Guido L., Marchioni A., Orlando G., Carli F., Beghe B., Fabbri L., Leipsic J., Sin D.D., Man S.F. The Burden of Image Based Emphysema and Bronchiolitis in HIV-Infected Individuals on Antiretroviral Therapy // *PLoS ONE*. 2014. No. 9 (10). e109027. doi: 10.1371/journal.pone.0109027.
20. Tashkin D.P. Heroin Smoking and COPD // *Chest*. 2019. No. 2. Vol. 155. P. 247–248.
21. Walker P.P., Thwaite E., Amin S., Curtis J.M., Calverley P.M.A. The association between heroin inhalation and early onset emphysema // *Chest*. 2015. No. 148. P. 1156–1163.
22. Raynaud C., Roche N., Chouaid C. Interactions between HIV infection and chronic obstructive pulmonary disease: Clinical and epidemiological aspects // *Respir. Res.* 2011. No. 12. P. 117. doi: 10.1186/1465-9921-12-117.
23. Besutti G., Santoro A., Scaglioni R., Neri S., Zona S., Malagoli A., Orlando G., Beghè B., Ligabue G., Torricelli P., Manfredini M., Pellacani G., Fabbri L.M., Guaraldi G. Significant chronic airway abnormalities in never-smoking HIV-infected patients // *HIV Med.* 2019. No. 20 (10). P. 657–667. doi: 10.1111/hiv.12785.
24. Deeks S.G. Immune dysfunction, inflammation, and accelerated aging in patients on antiretroviral therapy // *Top HIV Med.* 2009. No 17 (4). P. 118–123.
25. Laloo U.G., Pillay S., Mngqibisa R., Abdool-Gaffar S., Ambaram A. HIV and COPD: a conspiracy of risk factors. // *Respirology*. 2016. No. 21 (7). P. 1166–1172. doi: 10.1111/resp.12806.
26. Collini P., Morris A. Maintaining lung health with longstanding HIV // *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2016. No. 29 (1). P. 31–38. doi: 10.1097/QCO.0000000000000221.
27. Singhvi D., Bon J., Morris A. Obstructive Lung Disease in HIV-Phenotypes and Pathogenesis // *Curr. HIV/AIDS Rep.* 2019. No 16 (4). P. 359–369. doi: 10.1007/s11904-019-00456-3.
28. Morris A., George M.P., Crothers K., Huang L., Lucht L., Kessinger C., Kleerup E.C. Lung HIV Study. HIV and chronic obstructive pulmonary disease: is it worse and why? // *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2011. No. 8 (3). P. 320–325. doi: 10.1513/pats.201006-045WR.
29. Drummond M.B., Kirk G.D. HIV-associated obstructive lung diseases: insights and implications for the clinician // *Lancet Respir Med.* 2014. No. 2 (7). P. 583–592. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70017-7.
30. Gingo M.R., Morris A., Crothers K. Human immunodeficiency virus-associated obstructive lung diseases // *Clin. Chest Med.* 2013. No. 34 (2). P. 273–282. doi: 10.1016/j.ccm.2013.02.002.
31. Benito N., Rañó A., Moreno A., González J., Luna M., Agustí C., Danés C., Pumarola T., Miró J.M., Torres A., Gatell J.M. Pulmonary infiltrates in HIV-infected patients in the highly active antiretroviral therapy in Spain // *J. Acquir Immune Defic Syndr.* 2001. No. 27. P. 35–43.
32. Attia E.F., McGinnis K.A., Feemster L.C., Akgün K.M., Butt A.A., Graber C.J., Fine M.J., Goetz M.B., Rodriguez-Barradas M.C., Pisani M.A., Tindle H.A., Brown S.T., Soo Hoo G.W., Rimland D., Gibert C.L., Huang L., Freiberg M.S., Hough C.L., Crothers K. Association of COPD With Risk for Pulmonary Infections Requiring Hospitalization in HIV-Infected Veterans // *J. Acquir Immune Defic Syndr.* 2015. No 70 (3). P. 280–288. doi: 10.1097/QAI.0000000000000751.
33. Morris A., Sciurba F.C., Lebedeva I.P., Githaiga A., Elliott W.M., Hogg J.C., Huang L., Norris K.A. Association of chronic obstructive pulmonary disease severity and Pneumocystis colonization // *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 2004. No. 170 (4). P. 408–413.
34. Gordin F.M., Roediger M.P., Girard P.M., Lundgren J.D., Miro J.M., Palfreman A., Rodriguez-Barradas M.C., Wolff M.J., Easterbrook P.J., Clezy K., Slater L.N. Pneumonia in HIV-infected persons: increased risk with cigarette smoking and treatment interruption // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008. No. 178 (6). P. 630–636.
35. Kohli R., Lo Y., Homel P., Flanagan T.P., Gardner L.I., Howard A.A., Rompalo A.M., Moskaleva G., Schuman P., Schoenbaum EE; HER Study Group. Bacterial pneumonia, HIV therapy, and disease progression among HIV-infected women in the HIV epidemiologic research (HER) study // *Clin. Infect. Dis.* 2006. No. 43. P. 90–98.
36. Miquez-Burbano M.J., Burbano X., Ashkin D., Pitchenik A., Allan R., Pineda L., Rodriguez N., Shor-Posner G. Impact of tobacco use on the development of opportunistic respiratory infections in HIV seropositive patients on antirretroviral therapy // *Addict Biol.* 2003. No. 8. P. 39–43.
37. Singhvi D., Bon J., Morris A. Obstructive Lung Disease in HIV-Phenotypes and Pathogenesis // *Curr. HIV/AIDS Rep.* 2019. No. 16 (4). P. 359–369. doi: 10.1007/s11904-019-00456-3.
38. De Miguel-Díez J., López-de-Andrés A., Jiménez-García R., Puente-Maestu L., Jiménez-Trujillo I., Hernández-Barrera V., Resino S., Álvaro-Meca A. Trends in Epidemiology of COPD in HIV-Infected Patients in Spain (1997–2012) // *PLoS One*. 2016. No 11 (11). e0166421. doi: 10.1371/journal.pone.0166421.
39. Depp T.B., McGinnis K.A., Kraemer K., Akgün K.M., Edelman E.J., Fiellin D.A., Butt A.A., Crystal S., Gordon A.J., Freiberg M., Gibert C.L., Rimland D., Bryant K.J., Crothers K. Risk factors associated with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in HIV-infected and uninfected patients // *AIDS*. 2016. No. 30 (3). P. 455–463. doi: 10.1097/QAD.0000000000000940.
40. Lambert A.A., Kirk G.D., Astemborski J., Mehta S.H., Wise R.A., Drummond M.B. HIV Infection Is Associated With Increased Risk for Acute Exacerbation of COPD // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2015. No 69 (1). P. 68–74. doi: 10.1097/QAI.0000000000000552

41. Drummond M.B., Dasenbrook E.C., Pitz M.W., Murphy D.J., Fan E. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis // *JAMA*. 2008. No 300 (20). P. 2407–2416
42. Lee C.H., Kim K., Hyun M.K., Jang E.J., Lee N.R., Yim J.J. Use of inhaled corticosteroids and the risk of tuberculosis // *Thorax*. 2013. No. 68 (12). P. 1105–1113.
43. Brassard P., Suissa S., Kezouh A., Ernst P. Inhaled corticosteroids and risk of tuberculosis in patients with respiratory diseases // *Am. J. Respir. Crit Care Med*. 2011. No 183. P. 675–678.
44. Bernecker C., West T.B., Mansmann G., Scherbaum W.A., Willenberg H.S. Hypercortisolism caused by ritonavir associated inhibition of CYP 3A4 under inhalative glucocorticoid therapy. 2 case reports and a review of the literature // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2012. No. 120. P. 125–127.
45. Kaviani N., Bukberg P., Manassis A., Yen V., Young I. Iatrogenic osteoporosis, bilateral HIP osteonecrosis, and secondary adrenal suppression in an HIV-infected man receiving inhaled corticosteroids and ritonavir-boosted highly active antiretroviral therapy // *Endocr. Pract.* 2011. No. 17. P. 74–78.
46. Blondin M.C., Beauregard H., Serri O. Iatrogenic Cushing syndrome in patients receiving inhaled budesonide and itraconazole or ritonavir: two cases and literature review // *Endocr. Pract.* 2013. No. 19. e138–141.
47. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed 1/10/2020.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 04.02.2020 г.

Авторство:

Вклад в концепцию и план исследования — И.Б.Викторова, В.Н.Зимина, А.В.Кравченко. Вклад в сбор данных — И.Б.Викторова, В.Н.Зимина, А.В.Кравченко. Вклад в анализ данных и выводы — И.Б.Викторова, В.Н.Зимина, А.В.Кравченко. Вклад в подготовку рукописи — И.Б.Викторова, В.Н.Зимина, А.В.Кравченко.

Сведения об авторах:

Викторова Ирина Борисовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиопульмонологии Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей — филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 654005, Кемеровская область, г. Новокузнецк, просп. Строителей, д. 5; e-mail: irinaviktoroff@mail.ru; ORCID 0000–0002–5826–5517;

Зимина Вера Николаевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»; 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; e-mail: vera-zim@yandex.ru; ORCID 0000–0003–3726;

Кравченко Алексей Викторович — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела эпидемиологии и профилактики СПИД Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Роспотребнадзора; 105275, Москва, 8-я ул. Соколиной горы, д. 15, корп. 2; e-mail: kravtchenko@hivrussia.net; ORCID 0000–0001–7857–3763.