

И. В. Лискина, Е. М. Рекалова, С. Д. Кузовкова, О. Д. Николаева,
Л. М. Загаба, О. А. Мельник

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПНЕВМОЦИСТНОЙ ПНЕВМОНИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСХОДА ЗАБОЛЕВАНИЯ

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»
Национальная медицинская академия последипломного образования им. П. Л. Шупика

КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПНЕВМОЦИСТНОЇ ПНЕВМОНІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ВІЛ ІНФЕКЦІЄЮ ЗАЛЕЖНО ВІД НАСЛІДКУ ЗАХВОРЮВАННЯ

И. В. Лискина, О. М. Рекалова, С. Д. Кузовкова, О. Д. Николаева,
Л. М. Загаба, О. А. Мельник

Резюме

Незважаючи на клінічний досвід діагностики та лікування ПП у ВІЛ-інфікованих пацієнтів фтизіопульмонологічного стаціонару, подальше вивчення і аналіз випадків ПП зберігає свою актуальність. Це обумовлено як значною кількістю випадків ВІЛ-СНІДу, так і сучасними особливостями розвитку і протікання ПП у пацієнтів на термінальних стадіях ВІЛ-інфекції.

Мета дослідження — встановити клініко-морфологічні особливості пневмоцистної пневмонії (ПП) у пацієнтів з ВІЧ інфекцією залежно від наслідків захворювання.

Матеріали і методи. Проведений аналіз 34 випадків ПП, які склали 8,5 % серед усіх ВІЛ-інфікованих пацієнтів клініки за 2014-2018 рр. Пацієнти були розподілені на дві групи: 1 група (22 пацієнти) — випадки зі сприятливим наслідком та 2 група (12 пацієнтів) — випадки з летальним наслідком. Проводили аналіз і зіставлення своєчасності діагностики ВІЛ-інфекції і ПП. Враховували характер розвитку ПП, скарги пацієнтів, особливості перебігу та діагностики хвороби, у тому числі — морфологічної.

Результати. Розвиток опортуністичної інфекції *Pneumocystis jirovecii* у хворих з ВІЛ-інфекцією в переважній більшості випадків протікає з розвитком рентгенологічно підтвердженої субтотальної і тотальної двосторонньої пневмоцистної пневмонією (ПП).

У групі хворих, які вижили з ПП на тлі ВІЛ визначається достовірно більше хворих зі зниженням ваги (55,6% проти 18,2% серед померлих), без конкуруючих або супутніх захворювань (59,1% хворих проти 16,7% хворих серед померлих). У групі померлих від ПП хворих з ВІЛ достовірно частіше виявляються супутні вірусні інфекції: гепатити С, В — у 33,3% хворих (в групі тих, що вижили — 0%); цитомегаловірусна інфекція в легенях — у 50,0% хворих (в групі тих, що вижили — 4,5% хворих). У 50% випадків з летальним результатом ПП діагностована як поєднане або конкуруюче захворювання.

У померлих від ПП хворих морфологічно виявляється більш важке і масивне ураження легень з ознаками довшо викликаного процесу (пневмофіброз, мікроабсцеси, виражене мікрокістообразованіє і ін.) В поєднанні з іншими вірусними, грибковими та бактеріальними інфекціями.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, пневмоцистна пневмонія, клінічний перебіг, морфологічна діагностика.

Укр. пульмонолог. журнал. 2020, № 2. С. 50–55.

Лискина Ирина Валентиновна

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»

Заведующая лабораторией патоморфологии

Д-р мед. наук, старший научный сотрудник

10, ул. Н. Амосова, Киев, 03038, Украина

Тел.: +38 (044) 275-55-11; +380979962212, liskina@ifp.kiev.ua

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL PECULIARITIES OF PNEUMOCYSTIS PNEUMONIA IN PATIENTS WITH HIV INFECTION ACCORDING TO DISEASE OUTCOME

I. V. Liskina, Ye. M. Rekalova, S. D. Kuzovkova, O. D. Nikolaeva,
L. M. Zagaba, O. A. Melnyk

Abstract

Despite clinical experience of diagnosing and management pneumocystis pneumonia (PP) in HIV-infected patients of pulmonology-phthysiology hospital, further investigation of such cases is still feasible. This is explained both by high prevalence of HIV-AIDS and current features of PP course and development at late stages of the HIV-infection.

The aim of the study was to establish the clinical and morphological features of PP in patients with HIV infection, depending on the outcome of the disease.

Materials and methods. An analysis of 34 PP (8,5 % of all HIV-infected patients of the clinic in 2014-2018 years) has been performed. Patients were divided into two groups: group 1 (22 patients) — cases with a favorable outcome and group 2 (12 patients) — cases with a lethal outcome. The analysis and comparison of the timeliness of the diagnosis of HIV infection and PP have been carried out. The character of PP development, patient complaints, the features of the course and diagnostics of the disease, including morphological examination have been considered.

Results. An opportunistic *Pneumocystis jirovecii* infection in majority of HIV patients was accompanied by radiologically confirmed sub-total and total bilateral PP.

In group 1 there were significantly more underweight patients (55,6 %) and patients without co-morbidity (59,1 %) than in group 2 (18,2 % and 16,7 %, respectively). The concomitant viral infections such as hepatitis C and B (33,3 %), pulmonary cytomegalovirus infection (50,0 %) were more prevalent in group 2 than in group 1 (0 % and 4,5 %, respectively). In 50 % of deceased patients PP was diagnosed as concomitant or concurrent condition. More severe and pronounced structural lesions of the pulmonary parenchyma (pneumofibrosis, microabscesses, extensive multiple cysts etc.) and combination with other viral, fungal or bacterial infections were established in the group 2 in comparison with group 1.

Key words: HIV infection, pneumocystis pneumonia, clinical course, morphological diagnosis.

Ukr. Pulmonol. J. 2020;2: 50–55.

Irina V. Liskina

S. I. «National institute of phthysiology and pulmonology named after F. G. Yanovsky NAMS of Ukraine»

Chief of laboratory of pathomorphology,

Doctor of medical sciences, senior researcher

10, M. Amosova str., 03038, Kiev, Ukraine

Tel.: +38 (044) 275-55-11; +380979962212, liskina@ifp.kiev.ua

Пневмоцистная пневмония (ПП) — заболевание, вызванное усиленным размножением в респираторном отделе сапрофитного микроорганизма *Pneumocystis jirovecii* [7].

Согласно международной классификации заболеваний 10-го пересмотра (МКБ-10), болезненные состояния, вызванные пневмоцистами, классифицируются как

пневмоцистоз. Пневмоцистоз может протекать в виде острых респираторных заболеваний, обострений хронических бронхолегочных заболеваний, а также (самая тяжелая его форма) в виде пневмоцистных пневмоний [4]. Из всего спектра заболеваний, при которых определяются пневмоцисты, наиболее изучена именно пневмоцистная пневмония (ПП).

Тяжелые пневмонии, вызываемые пневмоцистами в основном возникают у лиц с признаками значительного

© Лискина И. В., Рекалова Е. М., Кузовкова С. Д., Николаева О. Д., Загаба Л. М., Мельник О. А., 2020

www.search.crossref.org

DOI: 10.31215/2306-4927-2020-108-2-50-55

угнетения иммунной системы (иммунокомпрометированных), в частности, у ослабленных недоношенных новорожденных, при врожденных агаммаглобулинемиях, СПИДе, а также при применении иммуносупрессивной терапии при злокачественных новообразованиях, коллагеновых, лимфопролиферативных и гематологических заболеваниях, трансплантации органов и др. [15].

До широкого внедрения антиретровирусной терапии (АРТ) и профилактики ПП заболевание возникало у 70–80 % пациентов со СПИДом при смертности 20–40 % на фоне специфической терапии [11]. 90 % случаев ПП наблюдаются у пациентов с количеством CD4 Т-лимфоцитов в крови менее < 200 клеток / мкл. На 2017 год заболеваемость ПП среди пациентов со СПИДом в Западной Европе и США составляла менее 1 случая на 100 человек. В большинстве случаев заболевают ПП пациенты, не знающие о своей ВИЧ-инфекции или не получающие постоянную АРТ, при развитии выраженной иммуносупрессии (с числом CD4 < 200 клеток / мкл или < 14 % в крови). Другие факторы риска развития ПП: наличие в анамнезе предыдущих эпизодов ПП, орофарингеальный кандидоз, рецидивирующая бактериальная пневмония, немотивированная потеря веса, высокая вирусная нагрузка.

ПП является СПИД-индикаторным заболеванием, которое характерно для IV стадии ВИЧ-инфекции [10].

У взрослых среди основных групп риска первое место занимают больные СПИДом: ПП является одной из самых распространенных оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных больных, развивается более чем у 60 % лиц этой группы [1, 13, 16]. На втором месте по частоте заболеваемости ПП — больные с лимфоретикулярным раком, на третьем — лица с трансплантацией органов, получающие терапию циклоспорином.

Возбудителем пневмоцистной пневмонии человека является внеклеточный паразит *Pneumocystis jiroveci*, который в настоящее время таксономически относят к дрожжеподобным грибам. *P. jiroveci* проявляет строгий тропизм к легочной ткани. В цикле развития пневмоцисты выделяют три морфологические формы: вегетативную (трофозоид), цисту с внутрицистными тельцами, которые при выходе из цисты называют спорозоидами.

Признано, что выраженное уменьшение числа и/или функции Т-лимфоцитов является тем критическим иммунодефицитным состоянием, которое необходимо для развития ПП, однако состояние гуморального иммунитета также имеет большое значение в возникновении заболевания [2].

ПП может протекать как первичное заболевание, так и при реактивации латентной инфекции [1].

Инкубационный период ПП может длиться от 2 дней до 2 месяцев. Заболевание, как правило, развивается незаметно: постепенно появляется тахипноэ, одышка у детей может быть с частотой дыханий более 80 в минуту, отмечается навязчивый коклюшеподобный кашель.

У старших детей и взрослых заболевание не имеет четкой стадийности и часто воспринимается как хронический бронхолегочный процесс. Преморбидный фон у них, обуславливающий иммуносупрессивное состояние, представлен ВИЧ-инфекцией, а также онко-, гематопато-

логией, особенно после проведения химиотерапии, органическими заболеваниями центральной нервной системы.

У взрослых симптомы нарастают постепенно: снижается аппетит, усиливаются бледность, покашливание, появляется мучительный сухой кашель, может отмечаться субфебрилитет, периодически — фебрилитет.

Часто в первые недели заболевания физикальные симптомы катаральных изменений в легких отсутствуют.

При СПИДе отмечается еще более вялое течение ПП: симптомы со стороны легких появляются в период от 4 недель до нескольких месяцев [8]. У пациентов может не быть ни одышки, ни кашля (или небольшой сухой кашель), только отмечается медленное прогрессирование дыхательных расстройств, появляется одышка и нарастают рентгенологические изменения.

Обращает на себя внимание диссонанс между выраженностью нарушений дыхания и скудостью физикальных данных (отсутствуют хрипы), хотя аускультативная картина может быть самой разнообразной — как с влажными, так и сухими хрипами [1].

Частота дыхания у взрослых может достигать 30–50 дыханий в минуту. Могут быть приступы бронхоспазма, периодическая лихорадка.

Таким образом, наиболее характерные для ПП клинические симптомы следующие: одышка, мучительный сухой кашель, которые ассоциируются с уровнем в крови CD4 лимфоцитов ниже 200 кл / мкл [16]. У ВИЧ-инфицированных эти симптомы часто сочетаются с характерной немотивированной потерей веса, симптомами кандидоза (молочница), туберкулеза (лихорадка неустановленной причины).

Быстрое нарастание симптомов — лихорадки, появление продуктивного кашля, свидетельствует о присоединении гнойной бактериальной инфекции. То есть ПП может ассоциироваться с банальной пневмонией, и в этих случаях необходимо назначать антибактериальную терапию [16].

В последние годы описаны случаи атипичного клинико-рентгенологического течения пневмоцистоза у ВИЧ-инфицированных пациентов [12, 14], которое может проявляться по типу мелкоузелковой диссеминации в легких, с признаками кавитации; локального поражения легких по типу инфаркта. Описан случай начальных клинических симптомов, больше соответствующих острой эозинофильной пневмонии, до получения результатов теста на ВИЧ-инфекцию и иммунологических тестов на ряд специфических возбудителей.

Pneumocystis jirovecii не растут на питательных средах, поэтому для их обнаружения проводится прямая микроскопия окрашенных мазков мокроты или бронхоальвеолярного смыва по Романовскому-Гимза, а также другими более эффективными методами: прямой иммунофлюоресценцией, импрегнацией серебром по Гомори, толуидиновым синим [6, 9]. Гранулемы при инфекции *Pneumocystis* в легочной ткани обнаруживаются редко. В некоторых случаях ПП паренхима легкого может выглядеть нормальной, но должна вызывать подозрение на инфекцию *Pneumocystis*, особенно у пациентов с выраженным иммунодефицитом [9].

Скопление пенных макрофагов — фосфолипофогов, является характерным признаком развития латентного периода ПП. При дальнейшем развитии процесса происходит прогрессивное разрушение альвеолоцитов I типа, а также появляются выраженная экссудация и лейкоцитоз. Многие альвеолы заполняются эозинофильными массами, в составе которых определяются тонкостенные трофозоиды [5].

На основании морфологических изменений в легких выделяют 3 стадии ПП. *Начальная стадия (I), или отечная*, характеризуется наличием цист и трофозоидов, прикрепленных к фибронектину альвеолярной стенки. Для этой стадии характерно отсутствие явных признаков воспаления стенок альвеол, а также каких-либо существенных клинических проявлений. Во *II стадии, ателектатической*, наблюдается десквамация альвеолярного эпителия и повышение количества цист внутри альвеолярных макрофагов. На этой стадии появляются первые клинические симптомы болезни. *III (финальная) стадия* представляет собой реактивный альвеолит с интенсивной десквамацией альвеолярного эпителия, вакуолизацией цитоплазмы альвеолярных макрофагов, моноцито- или плазмочитарной интерстициальной инфильтрацией, большим количеством пневмоцист как в макрофагах, так и в просвете альвеол [2]. При обратном развитии воспалительного процесса могут формироваться фиброзно-кистозные изменения в легких, облитерация бронхиол, что характерно для заключительной *эмфизематозной* стадии ПП [5].

На фоне СПИДа, как правило, отмечаются морфологические признаки развития только второй-третьей стадий ПП, без выраженного интерстициального воспаления, что, вероятно, обусловлено резко сниженной иммунобиологической реактивностью организма и тотальным поражением легочной ткани. В случаях развития СПИДа с критическим снижением CD4+ клеток часто отмечают параллельное развитие микст-инфекции [3].

Несмотря на клинический опыт диагностики и лечения ПП у ВИЧ-инфицированных пациентов фтизиопульмонологического стационара, дальнейшее изучение и анализ случаев ПП сохраняет свою актуальность. Это обусловлено как значительным количеством случаев ВИЧ-СПИДа, так и современными особенностями развития и протекания ПП у пациентов на терминальных стадиях ВИЧ-инфекции.

Цель исследования — установить клинико-морфологические особенности пневмоцистной пневмонии (ПП) у пациентов с ВИЧ инфекцией в зависимости от последствий заболевания.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены все пациенты с диагнозом пневмоцистной пневмонии на фоне ВИЧ-инфекции, которые находились на лечении в стационаре фтизиопульмонологического профиля за последние 5 лет — всего 34 случая. ПП была диагностирована у 8,5 % всех госпитализированных ВИЧ-инфицированных пациентов. Среди пациентов было 18 мужчин и 16 женщин. Средний возраст составил $(43,5 \pm 2,0)$ лет. Больные были разделены на 2 группы. В 1 группу вошли 22 паци-

ента, прошедшие курс лечения и выписанные из стационара с улучшением состояния. Вторую группу составили 12 пациентов с летальным исходом.

В 26 случаях диагноз ПП установлен на основании лабораторных и клинико-рентгенологических данных. Среди них у 7 пациентов диагноз ПП был установлен до поступления в стационар и еще у 19 — во время обследования в клинике, по результатам рентгенологических и клинико-лабораторных показателей.

Прижизненное гистологическое исследование биопсийного материала было выполнено в 4-х случаях. Из них диагноз ПП был верифицирован по результатам биопсии легкого, полученной при видеоассистированной торакокопии — в 2 случаях (в одном случае был предварительный клинический диагноз — диссеминированный процесс в легких неясного генеза, в другом — подозрение на ПП). Еще в 2 случаях с предварительным клиническим диагнозом «диссеминированный процесс в легких неясного генеза» выполнялась биопсия при фибробронхоскопии.

Аутопсийное исследование проводилось в 6 случаях ПП, из них в 4-х случаях диагноз был установлен посмертно.

При гистологическом исследовании биопсийного и аутопсийного материала применяли как традиционную гистологическую окраску гематоксилин-эозином, так и специальную окраску на выявление грибковой флоры по Гомори-Гроккоту.

Статистический анализ данных проводили методами параметрической (t-тесты Стьюдента) и непараметрической (U-критерий Уилкоксона) статистики с помощью статистических пакетов Microsoft Excel лицензионного пакета программ Microsoft Office Professional 2007.

Результаты исследований и их обсуждение

Ретроспективный анализ истории болезни показал, что в 1 группе пациентов ВИЧ-инфекция была обнаружена до поступления в стационар в 3 случаях (13,6 %), и в 19 случаях (86,4 %) ВИЧ-инфекцию диагностировали в стационаре. Во 2 группе в 4 случаях (33,3 %) ВИЧ-инфекция была установлена до госпитализации и в 8 случаях (66,7 %) — по результатам лабораторных исследований в стационаре. Достоверной разницы по данным показателям своевременности диагностики ВИЧ-инфекции между группами не установлено.

В 1 группе ПП была диагностирована до поступления в стационар в 6 случаях (27,3 %), а в 16 случаях (72,7 %) правильный клинический диагноз был установлен в стационаре. ПП была установлена в 4 случаях с предварительным клиническим диагнозом «диссеминированный процесс в легких неясного генеза», в 8 случаях — «пневмонии» (интерстициальная идиопатическая, негоспитальная, гиперсенситивная), в 2 случаях — предварительного диагноза «хроническое обструктивное заболевание легких» (ХОЗЛ), а также по 1 случаю — «идиопатический фиброз легких» и «саркоидоз». Во 2 группе диагноз ПП был установлен до поступления в стационар в 1 случае (8,3 %), ($p = 0,127$ относительно 1 группы), в 7 случаях (58,3 %) — по результатам клинико-лабораторных исследований и посмертно, по данным аутопсии — в

4 случаях (33,3 %). Предварительный клинический диагноз во 2 группе: 3 случая — туберкулез легких (инфильтративный туберкулез с поражением бронхов — 1 случай и диссеминированный — 2 случая), 4 случая — пневмонии, 2 случая — интерстициальная пневмопатия и альвеолярный протеиноз, ХОЗЛ и новообразование в легком — по 1 случаю. Таким образом, обе группы существенно не различались по описанным показателям своевременности и правильности диагностики ПП, хотя и наблюдалась тенденция более раннего установления диагноза ПП в 1 группе больных — у 27,3 % больных, а во 2 группе — у 8,3 %, $p = 0,127$.

Как известно, для ПП характерно двустороннее поражение легких. Действительно, в 1 группе рентгенологически двустороннее поражение наблюдалось в 18 случаях (81,8 %), в преобладающем числе рентгенологически описаны двусторонние полисегментарные поражения легких. Во 2 группе также преобладали двусторонние субтотальные или тотальные поражения легких, хотя в 2 случаях были обнаружены только очаговые проявления ПП в обоих легких.

ПП в качестве оппортунистической моноинфекции диагностирована достоверно чаще в 1 группе — в 59,1 % случаев, а во 2 группе — только в 16,7 % случаев, $p = 0,005$ (табл. 1). Во 2 группе сочетанная оппортунистическая инфекция была представлена широким спектром инфекционных агентов. На первом месте по частоте встречаемости была цитомегаловирусная инфекция (50,0 %), на втором месте (33,3 %) — сочетанная вирусная инфекция (вирусные гепатиты С и В). Также в этой группе отмечены случаи ассоциации ПП с аспергиллезом легких — 16,7 % случаев, орофарингеальным кандидозом — 16,7 % случаев. В единичных случаях инфекция *Pneumocystis jiroveci* сочеталась с туберкулезом, сифилисом, вирусом Эпштейна-Барра, вирусами герпеса 1–2 типа и респираторно-синцитиальным вирусом, а также генерализованной формой саркомы Капоши.

По результатам прижизненных клинико-лабораторных исследований и патологоанатомического исследования было установлено, что во 2-й группе в 6 из 12 случаев (50,0 %) ПП выступала в качестве сочетанной

Таблица 1

Частота ассоциации пневмоцистной пневмонии с другими вторичными инфекциями легких и других органов у ВИЧ-инфицированных больных

Оппортунистические инфекции	1 группа, n = 22		2 группа, n = 12	
	Число	Процент	Число	Процент
Туберкулез	5	22,7 ± 8,9	1	8,3 ± 8,0
Аспергиллез	0	0	2	16,7 ± 10,8
Кандидоз	5	22,7 ± 8,9	2	16,7 ± 10,8
Сифилис	0	0	1	8,3 ± 8,0
Гепатит С, В	0	0*	4	33,3 ± 13,6*
Цитомегаловирус	1	4,5 ± 4,4*	6	50,0 ± 14,4*
Вирус Эпштейна-Барра	1	4,5 ± 4,4	1	8,3 ± 8,0
Герпес вирус	3	13,6 ± 7,3	1	8,3 ± 8,0
Респираторно-синцитиальный вирус	0	0	1	8,3 ± 8,0
Моноинфекция <i>P. jiroveci</i>	13	59,1 ± 10,5*	2	16,7 ± 10,8*

Примечание. * — статистически подтвержденная разница между группами ($p < 0,05$).

патологии, основным заболеванием были инвазивный аспергиллез (2 случая), генерализованная форма саркомы Капоши (1 случай), вирусный гепатит С с исходом в цирроз печени (1 случай) и еще в одном случае диагностирован инфекционный миелоэнцефалит. Кроме того, еще в одном случае установлен диагноз конкурирующих заболеваний — ПП и гематогенного туберкулеза с преимущественным поражением лимфатических узлов.

При этом в 1 группе ПП сочеталась с туберкулезом легких в 22,7 % случаев (против 8,3 % во 2 группе, $p > 0,05$), и в таком же количестве наблюдений (22,7 % против 16,7 % во 2 группе, $p > 0,05$) отмечена ассоциация с орофарингеальным кандидозом (см. табл. 1). В 3 случаях (13,6 % против 8,3 % во 2 группе, $p > 0,05$) была выявлена ассоциация с герпетической инфекцией 1–2 типа.

Достоверно чаще у больных 2 группы при гистологическом и иммунологическом исследовании установлено наличие сопутствующих вирусных инфекций: цитомегаловирусная инфекция — в 50,0 % случаев против 4,5 % больных 1 группы, $p = 0,003$, гепатит С, В — соответственно у 33,3 % больных против 0 % больных 1 группы, $p = 0,014$. Таким образом, умирали чаще те ВИЧ-инфицированные больные с ПП, у которых наблюдались сочетанные оппортунистические инфекции, в основном, — вирусной природы (цитомегаловирусная инфекция, хронические гепатиты В и С).

У большинства больных 2 группы ПП характеризовалась тяжелым клиническим течением. Жалобы пациентов представлены в табл. 2. Основными субъективными проявлениями у пациентов обеих групп были одышка — (83,3 и 72,7 %), кашель — (77,8 и 72,7 %), слабость — (55,6 и 54,5 %) и повышение температуры тела — (50,0 и 27,3 %) случаев соответственно. При этом особенностями описанных жалоб на одышку и кашель было преобладание одышки при незначительной физической нагрузке и сухой непродуктивный кашель.

Таблица 2

Частота субъективных проявлений у пациентов с пневмоцистной пневмонией на момент госпитализации

Жалобы пациентов	1 группа, n = 18		2 группа, n = 11	
	Число	Процент	Число	Процент
Одышка, всего случаев	15	83,3 ± 8,8	8	72,7 ± 13,4
при физической нагрузке	5	33,3 ± 12,2	3	37,5 ± 17,1
при незначительной физической нагрузке	10	66,7 ± 12,2	5	62,5 ± 17,1
Кашель, всего случаев	14	77,8 ± 9,8	8	72,7 ± 13,4
сухой непродуктивный	9	64,3 ± 12,8	4	50,0 ± 17,7
с выделением слизистой мокроты	2	14,3 ± 9,4	2	25,0 ± 15,3
с выделением слизистогнойной мокроты	3	21,4 ± 11,0	2	25,0 ± 15,3
Слабость	10	55,6 ± 11,7	6	54,5 ± 15,0
Потливость	3	16,7 ± 8,8	–	–
Утомляемость	2	11,1 ± 7,4	1	9,1 ± 8,7
Повышение температуры тела, всего случаев	9	50,0 ± 11,8	3	27,3 ± 13,4
субфебрильная	5	55,6 ± 16,6	2	66,7 ± 27,2
фебрильная	4	44,4 ± 16,6	1	33,3 ± 27,2
потеря веса	10	55,6 ± 11,7*	2	18,2 ± 11,6*

Примечание. * — статистически подтвержденная разница между группами ($p < 0,01$).

Достоверные различия между группами были только по количеству пациентов, у которых отмечено снижение веса, причем в 1 группе таковых было достоверно больше (55,6 % против 18,2 % во 2 группе), что трудно объяснить.

Острое развитие заболевания наблюдалось у 22,2 % больных в 1 группе и у 18,2 % во 2 группе. Постепенное развитие заболевания в течение 1–3 месяцев было у 50,0 % больных 1 группы и 62,6 % больных 2-й группы. Длительность заболевания до поступления в стационар 6 месяцев и более была в 1 группе почти в одной трети случаев — у 27,8 % пациентов и у 18,2 % больных во 2 группе. Таким образом, характер развития заболевания был приблизительно одинаковым у больных обеих групп.

Изучены уровни сатурации крови кислородом пациентов в период их госпитализации. В 1 группе эти показатели были представлены у 14 больных (еще в 4-х случаях уровень сатурации не определяли), во 2-й группе — в 11 случаях. Отмечена тенденция к более низкому уровню сатурации во 2-й группе. Показатель сатурации O_2 в 1 группе варьировал в диапазоне 71–99 %, среднее значение — 90,0 %; во 2 группе — 60–98 %, среднее — 81,5 % соответственно, без достоверной разницы между группами. Кроме того, больные второй группы чаще требовали проведение кислородной терапии.

Результаты гистологического исследования ткани легких

Материал биопсий легких больных 1 группы

В целом отмечалась умеренно представленная мозаичность изменений легочной паренхимы. Наряду с участками мало измененных альвеол, наблюдались участки с умеренной или выраженной воспалительно-клеточной инфильтрацией интерстиция, местами — явления его незначительного склерозирования. Не во всех альвеолах обнаруживались пенистые эозинофильные массы в ассоциации с крупными альвеолярными макрофагами. Отмечались различной величины фокусы-инфильтраты, представленные внутриальвеолярными скоплениями пенистых эозинофильных масс с включениями фибрина. В этих массах могли присутствовать макрофаги в малом количестве. Межальвеолярные перегородки в этих участках были утолщены в результате воспалительно-клеточной инфильтрации. Встречались единичные гигантские многоядерные клетки типа «инородного тела». Изредка выявлялись очаговые разрастания молодой соединительной ткани. Наблюдалось микрокистообразование. Наличие пневмоцистоза было подтверждено при окраске образцов ткани по Гомори.

Гистологические изменения легочной ткани больных 2-й группы

При макроскопическом исследовании аутопсийного материала было отмечено, что легкие имели «резиную» плотность, были серо-красного цвета, «мраморного» вида, на разрезе — со стекающими слизистыми, местами слизисто-кровянистыми, массами.

Морфологические изменения в легких пациентов этой группы в целом демонстрировали гораздо более разнообразные и выраженные изменения паренхимы

легких, по сравнению с 1 группой. Чаще всего отмечали участки альвеол с массивными скоплениями эозинофильных пенистых масс, содержащие макрофаги в их составе, вплоть до полной облитерации полостей альвеол. В ряде наблюдений в этой группе наблюдался реактивный альвеолит с интенсивной десквамацией альвеолярного эпителия, значительной вакуолизацией цитоплазмы альвеолярных макрофагов. Присутствие большого количества пневмоцист хорошо идентифицировалось при гистохимической окраске по Гомори. Также наблюдалось полнокровие капилляров, внутриальвеолярное скопление фибрина и незначительно-умеренная лимфогистиоцитарная инфильтрация интерстиция легких.

Кроме того, в отдельных случаях отмечалось чередование вышеописанных участков с участками компрессионного ателектаза и эмфиземы, встречались измененные участки легочной ткани по типу фиброзирующего альвеолита.

В одном наблюдении определялся выраженный неравномерный интерстициальный пневмофиброз и многочисленные участки разрастаний молодой соединительной ткани. Практически во всех сохранных альвеолярных пространствах обнаруживались как мало пенистые гомогенные эозинофильные массы, так и гиалиновые мембраны. Присутствовали признаки выраженного микрокистообразования. Встречались единичные гигантские многоядерные клетки типа инородного тела. Многочисленные проявления десквамации альвеолярного эпителия. В целом гистологические изменения характеризовали синдром диффузного альвеолярного повреждения. В отдельных участках легкого были выявлены признаки метаморфоза клеток альвеолярного и бронхиального эпителия в виде «совиного глаза», что характерно для цитомегаловирусной инфекции.

Другое наблюдение из этой группы также характеризовалось полиморфными морфологическими изменениями легочной ткани. Практически во всех альвеолярных пространствах были скопления пенистых эозинофильных масс с единичными макрофагами. В некоторых участках к этим массам примешивался клеточный детрит и гранулоциты в различном количестве. Формировались множественные микроабсцессы. Межальвеолярные перегородки были с умеренной воспалительно-клеточной инфильтрацией. Фон легочной ткани — диффузно-очаговый нежно-волокнистый сетчатый пневмофиброз, больше представленный в субплевральных зонах. При окраске по Гомори было идентифицировано сочетание инвазивных аспергиллеза и кандидоза с пневмоцистной пневмонией.

Следовательно, у умерших от ПП больных морфологически выявлялось более тяжелое и массивное поражение легких с признаками значительной длительности процесса (пневмофиброз, микроабсцессы, выраженное микрокистообразование и др.) и с наличием сочетанных инфекций.

Таким образом, в работе представлены характерные клинические симптомы и их особенности при развитии пневмоцистной пневмонии в группах пациентов с благоприятным и неудовлетворительным исходами заболевания, а также проанализированы соответствующие

морфологические изменения легочной ткани в этих группах пациентов. Установлен ряд факторов, которые могут иметь прогностическое значение в отношении неблагоприятного исхода ПП.

Выводы

1. Развитие оппортунистической инфекции *Pneumocystis jirovecii* у больных с ВИЧ-инфекцией в подавляющем большинстве случаев протекает с развитием рентгенологически подтвержденной субтотальной и тотальной двусторонней пневмоцистной пневмонией (ПП).

2. В группе выживших больных с ПП на фоне ВИЧ определяется достоверно больше больных со снижени-

ем массы тела, а также пациентов без конкурирующих или сопутствующих заболеваний.

3. В группе умерших от ПП больных с ВИЧ достоверно чаще выявляются сопутствующие вирусные инфекции: гепатиты С, В и цитомегаловирусная инфекция. В среднем в 50 % случаев с летальным исходом ПП отмечается сочетанное или конкурирующее заболевание.

4. У умерших от ПП больных морфологически выявляется более тяжелое и массивное поражение легких с признаками длительно протекающего процесса (пневмофиброз, микроабсцессы, выраженное микрокистообразование и др.) в сочетании с другими вирусными, грибковыми и бактериальными инфекциями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азовцева ОВ, Богачева ТЕ, Семёнова ОД. Особенности клинического течения пневмоцистной пневмонии у ВИЧ-инфицированных больных. *Int. J. Med and Psychology*. 2018;(1):9–13.
2. Каражас НВ, Дехнич АВ. Пневмоцистная пневмония: клинические и микробиологические аспекты. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 1999;(1):12–22.
3. Кузовкова СД, Лискина ИВ. Современные патологоанатомические аспекты развития пневмоцистной пневмонии на фоне ВИЧ (СПИДа). *Матер. міжнар. наук.-практ. конф. «Забезпечення здоров'я нації та здоров'я особистості як пріоритетна функція держави»*. Одеса. 2012;77–79.
4. Марковский ВД, и др. Пневмоцистная пневмония: исторические, эпидемиологические и клинико-морфологические аспекты. *Annals of Mechnicov Institute*. 2012;(3):26–32.
5. Пархоменко ЮГ, Зюзя ЮР, Тишкевич ОА. Патология легких при ВИЧ-ассоциированных инфекциях. *Архив патологии*. 2008;(6):44–48.
6. Рекалова ЕМ. Пневмоцистоз в пульмонологии. *Укр. пульмонол. журн*. 2001;(2):58–64.
7. Самсонова МВ, Кудрявцев ЮВ, Черняев АЛ. Пневмоцистная пневмония. *Архив патологии*. 2012;(3):30–32.
8. Харрисон ТР. Внутренние болезни. Москва: Медицина. 1994;4:325–326.
9. Anja C, et al. Histopathology of fungal diseases of the lung. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2017. Available at: <http://dx.doi.org/10.1053/j.semmp.2017.06.002i>.
10. Byers DK, Decker CF. Unusual case of pneumocystis jirovecii pneumonia during primary HIV infection. *AIDS Read*. 2008;8(6):313–317.
11. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents downloaded from (Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America). Available at: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> on 2/22/2017.
12. Kim B, et al. Atypical presentation of Pneumocystis jirovecii infection in HIV infected patients: three different manifestations. *J. Korean Med Sci*. 2018;33(15). Available at: <https://doi.org/10.3346/jkms.2018.33.e115>.
13. Laing R, et al. Features and outcome of Pneumocystis carinii pneumonia according to risk category for HIV infection. *Scand. J. Infec. Diseases*. 1997;29(1):57–61.
14. Ohji H, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia in an HIV-infected patient mimicking acute eosinophilic pneumonia: a case report with a review of the literature. *J. Thorac. Dis*. 2018;10(11):E774-E778. Available at: <http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2018.10.49>.
15. Roden AC, Schuetz AN. Histopathology of fungal diseases of the lung. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2017. Available at: <http://dx.doi.org/10.1053/j.semmp.2017.06.002i>.
16. Stansell JD, Hopewell PC. Pneumocystis carinii pneumonia: risk factors, clinical presentation and natural history. *Cl. Inf. Dis*. 1995;2(3):449–459.

REFERENCES

1. Azovtseva OV, Bogacheva TE, Semonova OD. *Osobennosti klinicheskogo techeniya pnevmotsistnoy pnevmonii u VICH-infitsirovannykh bolnykh* (Features of the clinical course of pneumocystis pneumonia in HIV-infected patients). *Int. J. Med and Psychology*. 2018;(1):9–13.
2. Karazhas NV, Dekhnich AV. *Pnevmotsistnaya pnevmoniya: klinicheskije i mikrobiologicheskije aspekty* (Pneumocystis pneumonia: clinical and microbiological aspects). *Klinicheskaya mikrobiologija i antimikrobnaya khimioterapiya*. 1999;(1):12–22.
3. Kuzovkova SD, Liskina IV. *Sovremennyye patologoanatomicheskiye aspekty razvitiya pnevmotsistnoy pnevmonii na fone VICH (SPIDa)* (Modern pathological aspects of the development of pneumocystis pneumonia against the background of HIV (AIDS)). *Mater. mizhnar. nauk.-prakt. konf. «Zabezpechennya zdorovya natsii ta zdorovya osobystosti yak pryoritetna funktsiya derzhavy»*. Odesa. 2012;77–79.
4. Markovskiy VD, et al. *Pnevmotsistnaya pnevmoniya: istoricheskiye, epidemiologicheskije i kliniko-morfologicheskije aspekty* (Pneumocystis pneumonia: historical, epidemiological and clinical-morphological aspects). *Annals of Mechnicov Institute*. 2012;(3):26–32.
5. Parkhomenko YuG, Zyuzya YuR, Tishkevich OA. *Patologiya legkikh pri VICH-assotsirovannykh infektsiyakh* (Pathology of the lungs in HIV-associated infections). *Arkhiv patologii*. 2008;(6):44–48.
6. Rekalova YeM. *Pnevmotsistoz v pulmonologii* (Pneumocystosis in pulmonology). *Ukr. pulmonol. zhurn*. 2001;(2):58–64.
7. Samsonova MV, Kudryavtsev YuV, Chernyayev AL. *Pnevmotsistnaya pnevmoniya* (Pneumocystis pneumonia). *Arkhiv patologii*. 2012;(3):30–32.
8. Kharrison TR. *Vnutrenniye bolezni* (Internal diseases). Moskva: Meditsina. 1994;4:325–326.
9. Anja C, et al. Histopathology of fungal diseases of the lung. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2017. Available at: <http://dx.doi.org/10.1053/j.semmp.2017.06.002i>.
10. Byers DK, Decker CF. Unusual case of pneumocystis jirovecii pneumonia during primary HIV infection. *AIDS Read*. 2008;8(6):313–317.
11. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents downloaded from (Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America). Available at: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> on 2/22/2017.
12. Kim B, et al. Atypical presentation of Pneumocystis jirovecii infection in HIV infected patients: three different manifestations. *J. Korean Med Sci*. 2018;33(15). Available at: <https://doi.org/10.3346/jkms.2018.33.e115>.
13. Laing R, et al. Features and outcome of Pneumocystis carinii pneumonia according to risk category for HIV infection. *Scand. J. Infec. Diseases*. 1997;29(1):57–61.
14. Ohji H, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia in an HIV-infected patient mimicking acute eosinophilic pneumonia: a case report with a review of the literature. *J. Thorac. Dis*. 2018;10(11):E774-E778. Available at: <http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2018.10.49>.
15. Roden AC, Schuetz AN. Histopathology of fungal diseases of the lung. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2017. Available at: <http://dx.doi.org/10.1053/j.semmp.2017.06.002i>.
16. Stansell JD, Hopewell PC. Pneumocystis carinii pneumonia: risk factors, clinical presentation and natural history. *Cl. Inf. Dis*. 1995;2(3):449–459.