

С.О. Черенько

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ПНЕВМОЦИСТНОЇ ПНЕВМОНІЇ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ

Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України

Пневмоцистна пневмонія – найбільш поширена опортуністична інфекція серед ВІЛ-інфікованих та часта причина поза лікарняної пневмонії через розповсюдженість ВІЛ-інфекції в Україні. За відсутності діагностики або несвоечасної діагностики летальність від неї становить 60-80%, в 20% випадків пневмоцистна пневмонія є першим клінічним проявом СНІДу. Вона розвивається не рідше 1 разу у 50% ВІЛ-інфікованих, а при значному імунодефіциті із зниженням кількості CD4 клітин $< 200\text{мм}^3$ та відсутності профілактики рецидивує протягом 6 міс в 30% пацієнтів, протягом 1 року – у 66% [14, 20]. Захворювання розвивається також у ВІЛ-негативних пацієнтів на фоні імуносупресії внаслідок онкологічних захворювань та прийому цитостатиків та системних глюкокортикоїдів при пересадці органів та тканин [17].

Біологія збудника пневмоцистної пневмонії

Вперше збудник цієї інфекції був ідентифікований як представник сімейства простіших (protozoa) приблизно 100 років тому та рекласифікований до грибів в 1988 році. На початку 20 років минулого тисячоліття Карлос Чагас на гвінейських свинках створив нову модель трипаносомної інфекції, а пізніше Антоніо Карінії інфікував цим збудником легені щурів [2,3]. Обидва дослідника були впевнені, що вони ідентифікували нову форму трипаносом. Декілька років по тому французький дослідник Деланьо встановив, що Чагас та Карінії виділили новий збудник з унікальним тропізмом до легеневої тканини, його назвали *Pneumocystis Carinii* [1]. Помилково, через морфологічні ознаки збудника, який в циклі свого розвитку має стадії трофозоїтів, великих цистних форм, спорозоїтів всередині материнської цисти з її подальшим розривом та вивільненням трофозоїтів, пневмоцисти були віднесені до сімейства простіших (рис.1).

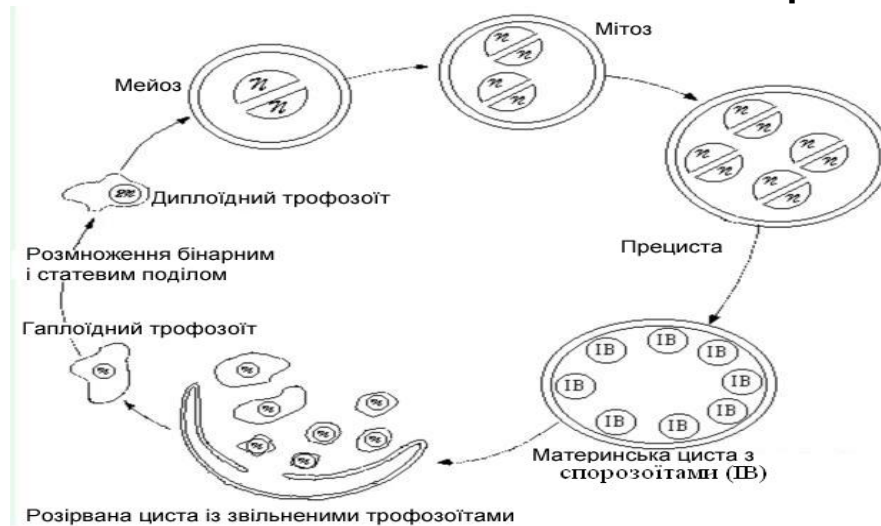


Рис. 1. Цикл розвитку *Pneumocystis carinii* проходить в альвеолах

В 1988 році на підставі аналізу рибосомальної РНК, пневмоциста пневмонії віднесена до грибів сімейства *Ascomycetis fungi*, що у подальшому було підтверджено генетичними дослідженнями [4].

Пневмоцисти були виділені в усіх ссавців. У людей при серологічних дослідженнях виявлені антитіла до пневмоцисти, починаючи з 2 річного віку [21]. Пневмоцисти складають сімейство з широким спектром генетичних характеристик, які визначають його тропізм до хазяїна. Пневмоцисти, які інфікують людей, і які були недавно перейменовані в *Pneumocystis jirovecii*, не можуть інфікувати щурів та навпаки [7].

При широкому використанні полімеразно-ланцюгової реакції для ідентифікації пневмоцисти пневмонії у людей виділяли тільки *Pneumocystis jirovecii*, тому назва цього збудника вказує саме на те, що пневмоциста виділена у людини.

Пневмоциста відноситься до збудників, які не розмножуються поза організмом хазяїна. Велика кількість досліджень по культивуванні пневмоцисти в різних поживних середовищах поки ще безуспішні. Системи, вільні від клітин, які застосовують для культивування простіших, бактерій та грибів, тканинні системи з різними лініями клітин (у тому числі легеневої) також не дозволяють вирощувати пневмоцисту. До теперішнього часу збудника можна вивчати тільки на тваринних моделях.

Для діагностики пневмоцистної інфекції використовують біоптати легенів (рис. 2) та мікроскопію забарвлених мазків мокротиння або промивних вод бронхів.

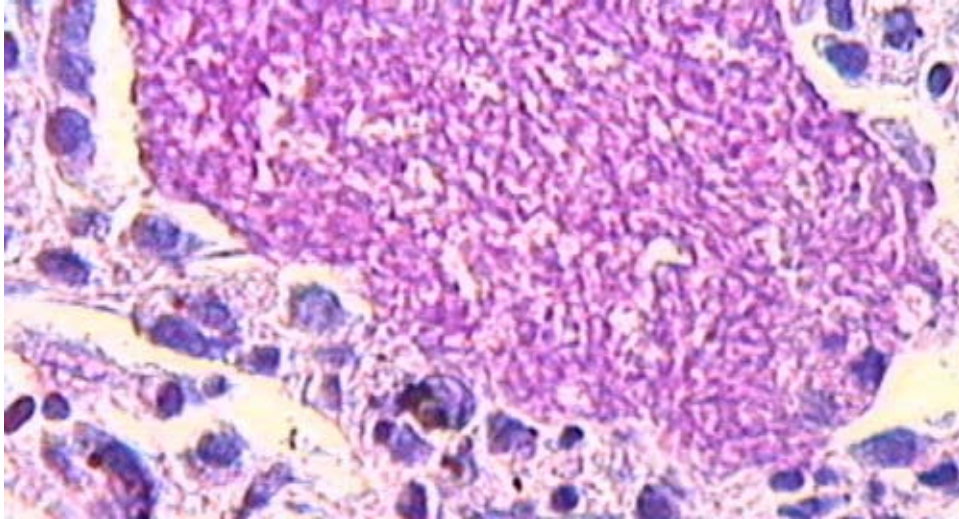


Рис. 2. Альвеоли, що заповнені пінистим ексудатом, який містить кластери *P. carinii*, дегенеративні клітини, білок, альвеолярні макрофаги (забарвлення гематоксилін-еозином)

Мікроскопічно вони можуть бути ідентифіковані у вигляді трофозоїтів (від 1 до 4 мкм в діаметрі) (рис. 3) або великих цист (8 мкм в діаметрі) (рис. 4).

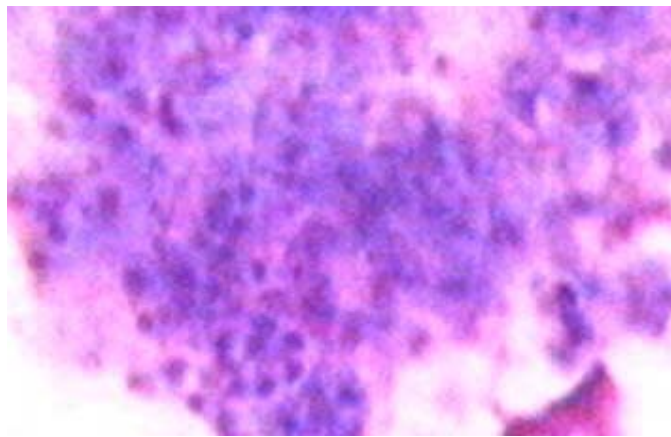


Рис. 3. Матеріал бронхо-альвеолярного лаважу: кластери з трофозоїтами (забарвлення по Романовському-Гимза)

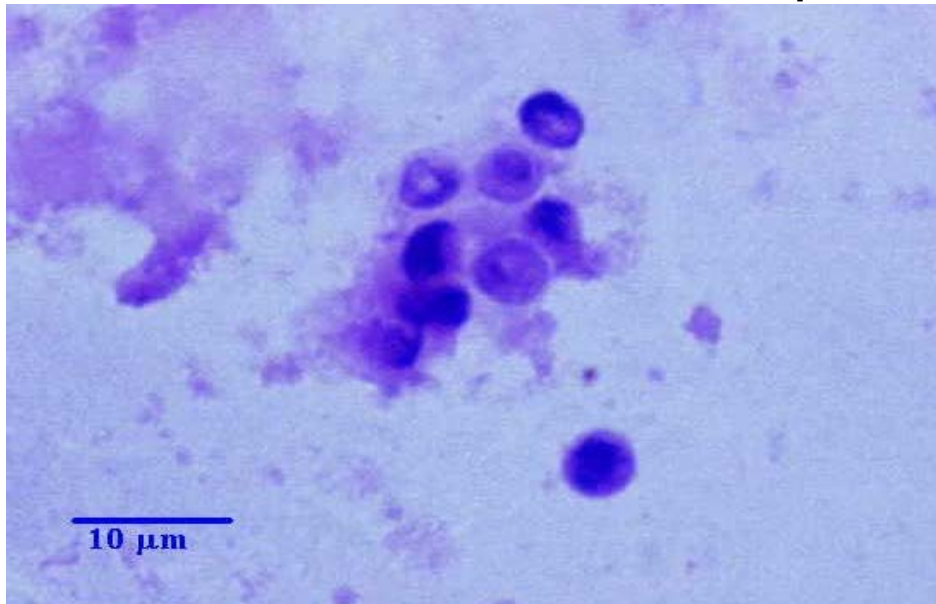


Рис. 4. Матеріал бронхо-альвеолярного лаважу: цілі та розірвані цисти (зabarвлення по Граму, зб. 100)

Електронна мікроскопія дозволяє виявити 3 стадії прецисти – ранню, середню та пізню (рис. 5).

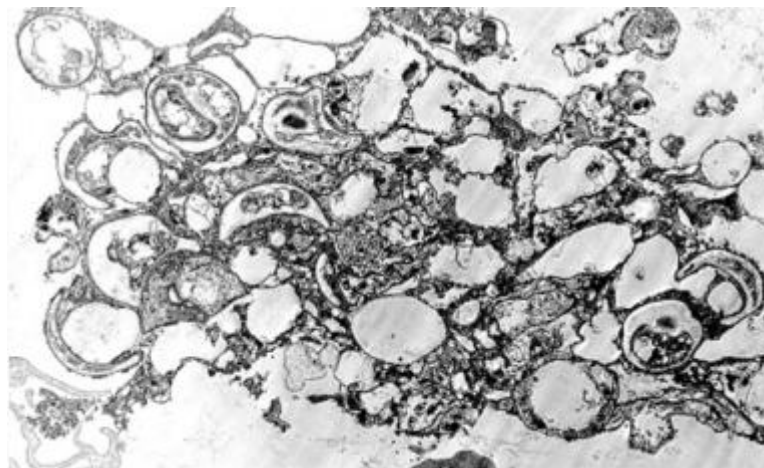


Рис. 5. Кластери, що заповнені цистами, на різних стадіях розвитку (трансмисійна електронна мікроскопія, зб. 2200)

На сьогодні вивчений молекулярний склад пневмоцисти, що дозволило дослідниками знайти мішень для ліків. Серед цих молекул є дегідрофолат редуктаза, яка руйнується під впливом триметоприму; триміділат синтетаза та інозин монофосфат дегідрогенеза, синтез яких гальмуються мікофеноловою кислотою; S-аденозил-І-метіонін: стерол С-24

метілтрансфераза та ланостерол 14 α -деметілаза, які є мішенню до азолових антифунгальних препаратів [10, 12].

Загрозу розвитку медикаментозної резистентності до триметоприму вивчали на молекулярному рівні, досліджуючи мутації гену, який відповідальний за синтез дегідрофолат редуктази. Декілька досліджень довели, що такі мутації спостерігаються, що може призвести до неефективності профілактики та лікування ко-тримоксазолом [5,18]. Однак на практиці, більшість пацієнтів, в яких установили мутацію в гені дігідроптероат синтетази, лишаються чутливими до цього препарату, що потребує подальших досліджень про важливість цієї мутації.

Патогенез пневмоцистної пневмонії

Протягом тривалого часу вважали, що пневмоцистна пневмонія розвивається внаслідок активації латентної пневмоцистної інфекції при ушкодженні імунної системи. На сьогодні є докази того, що активне захворювання розвивається внаслідок передачі інфекції від людини до людини [13, 20].

Запальна реакція з боку хазяїна спрямована на контроль за пневмоцистною інфекцією та звільненням організму від збудника, однак надмірне запалення, яке спостерігають при пневмоцистній пневмонії, призводить до ушкодження легень. Тяжка пневмоцистна пневмонія характеризується нейтрофільним запаленням, яке призводить до дифузного ушкодження альвеол, гіпоксемії та дихальної недостатності (рис.6).

Патогенез дихальної недостатності складається з двох компонентів – заповнення альвеол пінистим секретом, який являє собою кластери *Pneumocystis jirovecii*, дегенеративні клітини, білок та альвеолярні макрофаги, та потовщення альвеолярної стінки внаслідок інфільтрації клітинами.

Слід зазначити, що пінистий секрет є рентгеннегативний, тому на цій стадії захворювання в легенях не виявляють патологічні зміни, тоді як клінічні прояви захворювання вже присутні у вигляді інспіраторної задишки. Рентгенологічні зміни починають виявлятися по мірі потовщення альвеолярної стінки. Ступінь дихальної недостатності залежить тільки від товщини альвеолярної стінки, й мало залежить від масивності інфікування пневмоцистами [20].

Переважна роль в контролі над пневмоцистною інфекцією та звільненням організму від збудника належить Т- та В-лімфоцитам. Це доведено в експерименті на мишах, в який моделювали імунодефіцит саме цих клітин. В цих тварин спонтанно розвивалася пневмоцистна пневмонія у віці 3 тижнів, не зважаючи на те, що функціональний стан

макрофагів та нейтрофілів був не змінений. Після реконституції імунітету з використанням CD4 клітин селезінки, миші знову ставали здатними звільнитися від інфекції.

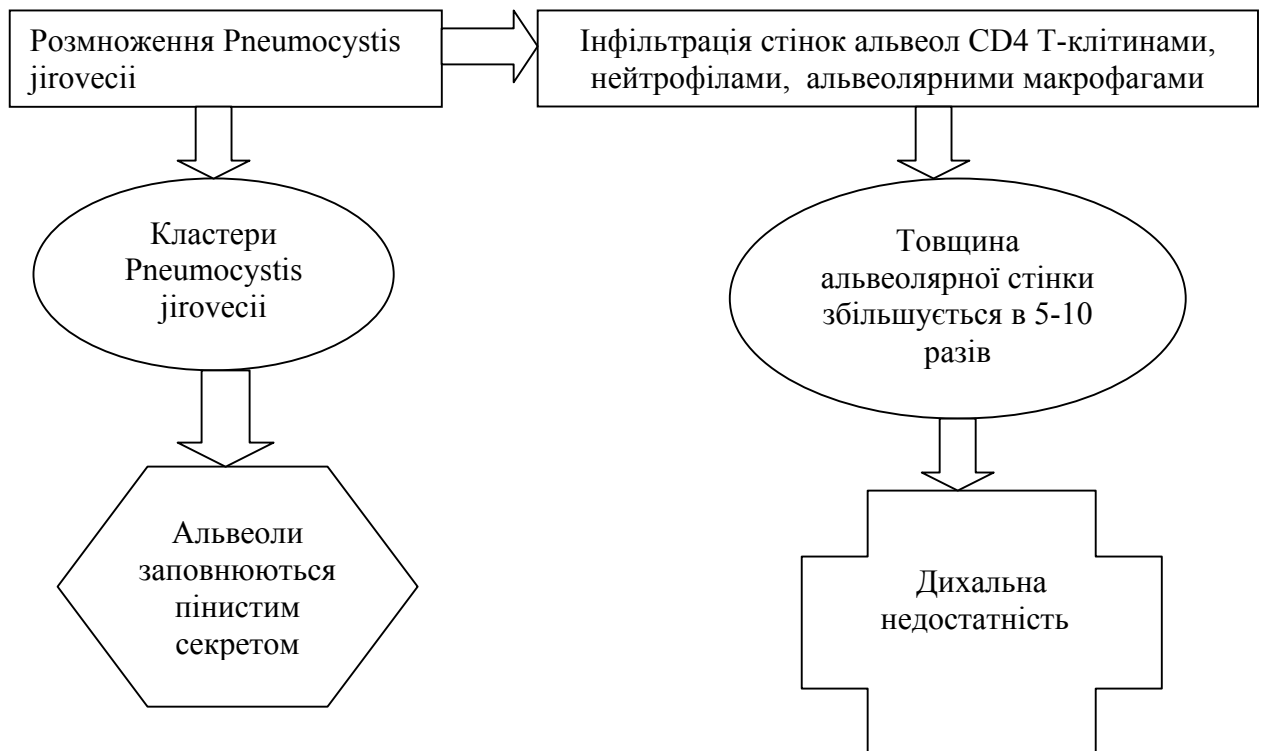


Рис. 6. Патогенез пневмоцистної пневмонії

Роль CD4 клітин в захисті від пневмоцистної інфекції в останні роки добре вивчена. У відповідь на присутність антигену пневмоцисти відбувається проліферація CD4 клітин та генерація цитокінів (лімфотацину та гама-інтерферону). Лімфотацин відповідальний за подальшу проліферацію лімфоцитів, а γ -інтерферон – за продукцію макрофагами фактору некрозу пухлин (TNF- α), який забезпечує захист хазяїна від пневмоцисти.

Однак крім захисної функції, Т-лімфоцити спричиняють також ушкодження легеневої тканини при розвитку пневмоцистної пневмонії. Миші з імунодефіцитом Т- та В-лімфоцитів, не зважаючи на пневмоцистну пневмонію, мають нормальний газовий склад крові та функцію легень до пізньої стадії хвороби [22]. Як тільки у тварин відновлюють імунітет, розвивається гіпоксемія.

При відсутності активної запальної реакції з боку імунної системи, пневмоцисти не впливають на функцію легень.

Серед цитокінів найважливішим фактором захисту від розвитку пневмоцистної пневмонії відіграє фактору некрозу пухлин (TNF- α), який виробляють макрофаги. Ось чому при ушкодженні функції макрофагів (у ВІЛ-інфікованих та хворих на онкологічні

захворювання), втрачається природній захист проти пневмоцистної інфекції [9]. Однак роль цього цитокіну також неоднозначна, оскільки він відповідальний за проліферацію та міграцію нейтрофілів, лімфоцитів та моноцитів, які ушкоджують легені шляхом вивільнення радикалів кисню, протеїнів гострої фази та протеаз.

Таким чином, підсумовуючи вище наведене, можна визначити, що пневмоцистна інфекція викликає захворювання у людей, які втратили природній захист від цього збудника при ушкодженні функції CD4-клітин та макрофагів. Такі стани виникають у ВІЛ-інфікованих та осіб з вторинними імунодефіцитами внаслідок онкологічних захворювань або імуносупресії при трансплантації органів та тканин.

Оскільки, ступень та характер імуносупресії при ВІЛ-інфікуванні та вторинних імунодефіцитах відрізняється, то відрізняється й перебіг пневмоцистної пневмонії.

Для ВІЛ-інфікованих характерно повільний розвиток дихальної недостатності впродовж перебігу пневмоцистної пневмонії (тижні, місяці), тоді як для осіб з вторинними імунодефіцитами характерний гострий початок з швидкою втратою функції легень та розвитком гіпоксемії. (3-5 днів) [20].

Клінічні симптоми та діагностика пневмоцистної пневмонії

На сьогодні загально визнано, що клінічні симптоми та анамнез є найбільш сильними діагностичними критеріями пневмоцистної пневмонії [20]:

- задишка з утрудненим вдихом, яка поступово наростає;
- біль в грудній клітці при глибокому вдиху;
- сухий непродуктивний кашель, який поступово посилюється;
- схуднення;
- субфебрильна, а на пізніх стадіях захворювання фебрильна температура;
- перша оглядова рентгенограма органів грудної клітки без відхилень від норми (її виконували з приводу сухого тривалого кашлю та задишки);
- відсутність аускультативних шумів, які б відповідали тяжкості задишки (сухих або вологих хрипів. Може визначатись слабке везикулярне дихання);
- тривалість клінічних симптомів до появи рентгенологічних змін в легенях – 1,5-3 місяці;
- ВІЛ-інфекція із зниженням кількості CD4 клітин нижче 200 в мм³.

Існує 5 показників, на підставі яких можна здійснювати первину діагностику пневмоцистної пневмонії у ВІЛ-інфікованих:

- підвищення ШОЕ > 50 мм/час;
- підвищення ЛДГ > 220 МЕ [15];
- виявлення кандидамікозу або волосатої лейкоплакії слизової оболонки рота;
- виявлення на рентгенограмі дифузних інтерстиціальних змін, які поширюються від коренів до периферії (рис. 7);
- зниження парціального тиску кисню при пульсоксиметрії та підвищення альвеолярно-артеріального градієнту кисню або гіпоксемія при визначенні газів крові.

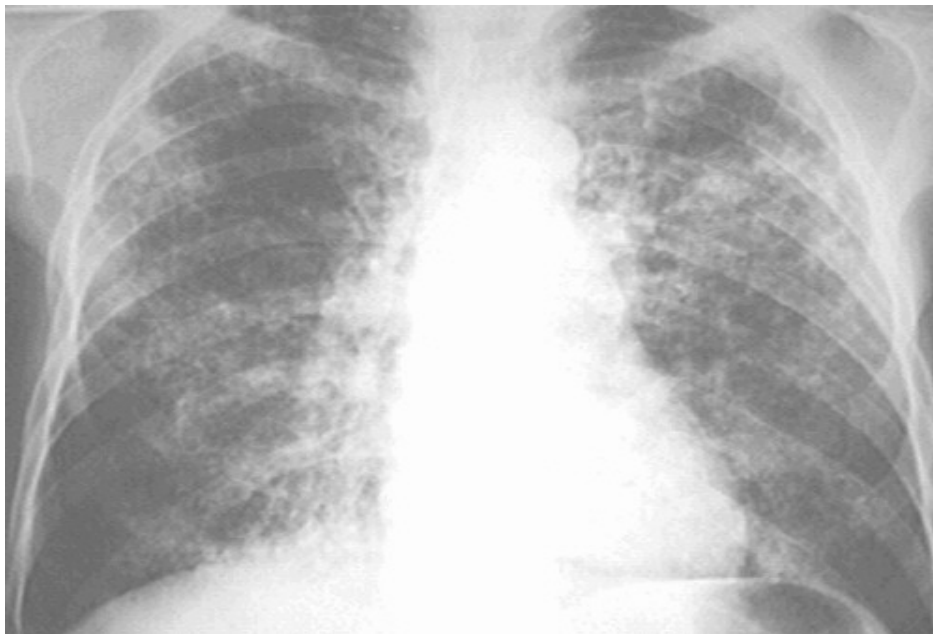


Рис. 7. Дифузні інтерстиціальні інфільтрати

Остаточний аналіз ставлять при виявленні цист або трофозоїтів в матеріалі бронхо-альвеолярного лаважу (БАЛ) або біоптатах легеневої тканини. Мокротиння хворі, як правило, не виділяють. Слід намагатися отримати індуковане мокротиння, використовуючи гіпертонічні інгаляції.

Біоптати легеневої тканини забарвлюють гематоксилін-еозином, або готують зрізи для електронної мікроскопії. Матеріал БАЛ забарвлюють по Граму (рис 4), толуїдиновим синім (рис. 8), сріблом (рис.9). Можна проводити флуоресцентну мікроскопію після обробки матеріалу специфічними антитілами (рис.10).

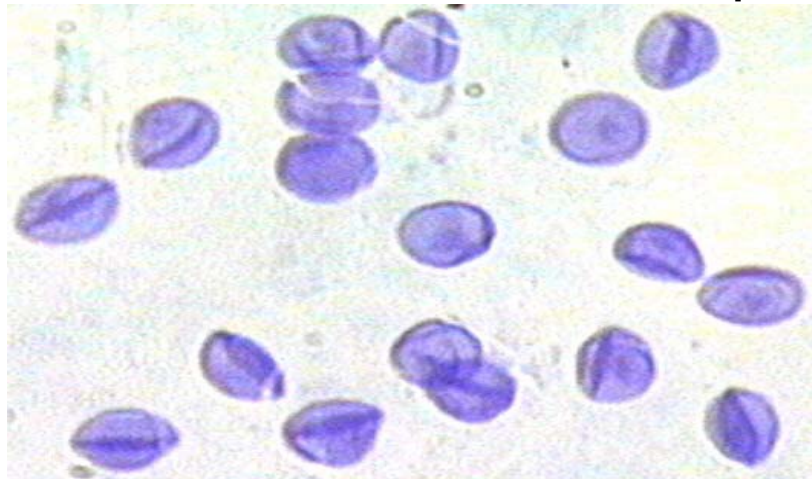


Рис. 8. Кластери та цисти на різних стадіях розвитку (забарвлення толлуїдиновим синім)

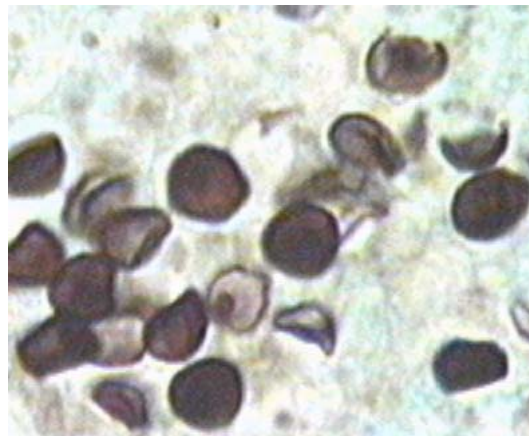


Рис. 9. Матеріал бронхо-альвеолярного лаважу: цисти визначаються як круглі, овальні або плоскі тілця розміром 4-5 мкм (забарвлення сріблом)

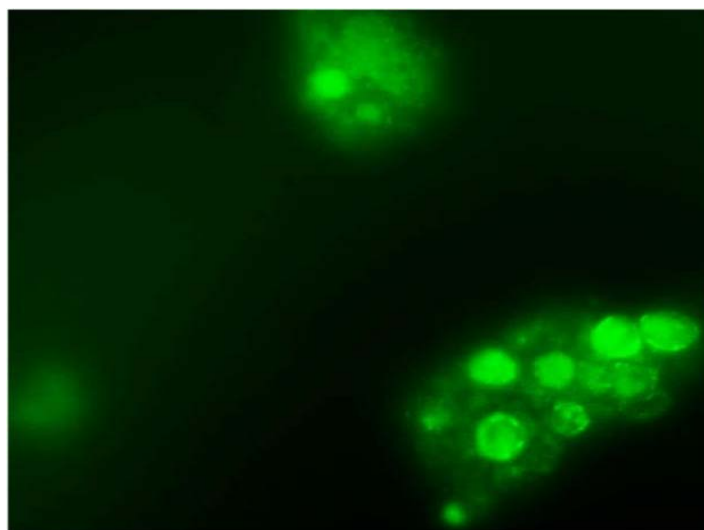


Рис. 10. Непряма імунофлюоресценція з використанням моноклональних антитіл

Для виявлення ДНК пневмоцисти в матеріалі використовують ПЛР. Цей метод більш чутливий, ніж мікроскопія мазку та має враховуватись у комплексі з клінічними симптомами.

Пневмоцистну пневмонію слід диференціювати з іншими опортуністичними інфекціями: цитомегаловірусною пневмонією, неспецифічною пневмонією, туберкульозом, саркомою Капоші (табл. 1) [14].

Таблиця 1

Захворювання, з якими проводять диференційну діагностику пневмоцистної пневмонії

Захворювання	Диференційно-діагностичні відмінності
Цитомегаловірусна пневмонія	Супроводжується ураженням інших органів: <ul style="list-style-type: none">• очей – ретиніт, який клінічно проявляється плямами перед очима;• нервової системи - полінейропатія, мієліт;• шлунково-кишкову систему – езофагіт, гастрит, ентерит.
Неспецифічна пневмонія	Гострий початок, рентгенологічно визначають інфільтрати рентгенологічні ознаки та задишка прямо корелюють швидка позитивна відповідь на антибіотики широкого спектра дії
Туберкульоз	Не характерна задишка навіть при дисемінованих поширених процесах
Саркома Капоші	Супроводжується ураженням шкіри (червоно-синюшні інфільтрати та вузли), випотом в плевральну порожнину.

Пневмоцистна пневмонія може супроводжуватись пневмотораксом як обмеженим так і поширеним. Пневмоторакс, як правило, визначають при повторних рецидивуючих пневмоніях, як наслідок вікарної емфіземи, яка розвивається при тривалому перебігу пневмоцистної пневмонії або при лікування за допомогою інгаляцій пентамідіном. Обмежені пневмоторакси зазвичай не потребують дренивання.

Лікування

Лікування пневмоцистної пневмонії проводять залежно від ступеню важкості захворювання, який визначають по газовому складу крові. Парціальний тиск артеріального кисню (якщо пацієнт дихає повітрям кімнати) нижче 70 мм рт. ст. або альвеолярно-артеріальний градієнт кисню вище 35 мм рт. ст. відповідають тяжкій пневмоцистній пневмонії, яка вимагає призначення не тільки антипневмоцистних препаратів, але й глюкокортикоїдів [19].

Тривалість лікування 3 тижні. Препарати, які рекомендуються для лікування наведені в табл. 2 [20].

Таблиця 2

Препарати для лікування пневмоцистної пневмонії

Препарат	Доза	Шлях введення	Вибір
Триметоприм-сульфаметоксазол (ко-тримоксазол)	15-20 мг/кг на добу по триметоприму, 75-100 мг/кг на добу по сульфаметоксазолу, розділених на 3-4 прийоми	Усередину Внутрішньовенно	Перший вибір
Примахін плюс Кліндаміцин	30 мг на добу 600 мг тричі на добу	Усередину	Альтернативний вибір
Атоваквон*	750 мг 3 рази на добу	Усередину	Альтернативний вибір
Пентамідін**	4 мг/кг на добу	Внутрішньовено	Альтернативний вибір
Пентамідін**	600 мг на добу	Інгаляційно	Альтернативний вибір

Примітки:

* - аналог убіхону, в Україні на даний час не доступний.

** - в Україні на даний час не доступний.

Серед усіх препаратів для лікування пневмоцистної пневмонії найкращим визнано триметаприм-сульфаметоксазол, ефективність якого сягає 90 %. Досі не зареєстровані випадки медикаментозної резистентності пневмоцисти до цього препарату. Основний недолік – погана переносимість. У ВІЛ-негативних пацієнтів частота побічних ефектів від триметоприм-сульфаметоксазолу досягає 10 %, у ВІЛ-інфікованих – 50-60 %. Найбільш поширеними з них є висипка на шкірі, лихоманка, нейтропенія, тромбоцитопенія, гепатит. Препарат може викликати тяжку реакцію, що загрожує життю – ексфоліативний дерматит (синдром Стівена-Джонса) [20].

При тяжкій пневмоцистній пневмонії (PaO₂ нижче 70 мм рт. ст.) триметоприм/сульфаметоксазол вводять переважно внутрішньовенно, а у разі застосування альтернативного лікування, дозу кліндаміцину збільшують до 900 мг 3 рази на добу протягом першого тижня.

Альтернативна комбінація примахін + кліндаміцин менш ефективна – 80-85%. Побічні ефекти від її застосування – метгемоглобінемія (від примахіну) та псевдомембранозний коліт (від кліндаміцину).

На відміну від інших інфекцій, лікування яких призводить до клінічного покращання через-2-3 дні, при пневмоцистній пневмонії покращання настає тільки наприкінці тижня.

В перші 5 діб може відбуватися навіть погіршення стану, що обумовлено запальною реакцією на масивну загибель збудника.

Для пригнічення запальної реакції слід застосовувати глюкокортикоїди при тяжких та середньо тяжких формах пневмоцистної пневмонії. Застосування преднізолону зменшує летальність на 20-40%. Преднізолон 40 мг 2 рази на добу протягом 2 діб, далі 40 мг 1 раз на добу протягом 5 діб, далі 20 мг до кінця лікування [19].

Профілактика

Первинна профілактика пневмоцистної пневмонії у ВІЛ-інфікованих, включаючи вагітних та пацієнтів, які отримують антиретровірусне лікування, у разі зниження кількості CD4 клітин нижче 200 в мм³ або у пацієнтів з орофарингіальним кандидозом [11].

Пацієнти, які мали в анамнезі пневмоцистну пневмонію, повинні отримувати профілактичні ліки протягом тривалого часу доти, коли рівень CD4 клітин підвищиться понад 200 в мм³ під дією антиретровірусного лікування. Як первинну так і вторинну хіміопрофілактику не відмінюють на фоні реконституції імунітету з підвищенням кількості CD4 клітин понад 200 в мм³ протягом як мінімум 3-х місяців.

ВІЛ-негативні пацієнти з набутим або уродженим імунодефіцитом також повинні отримувати профілактичне лікування. Пацієнти, які приймають преднізолон у дозі 16 мг на добу протягом 8 міс, мають підвищений ризик розвитку пневмоцистної пневмонії [23]. Аналогічні спостереження були у пацієнтів з онкологічними та захворюваннями сполучної тканини [17].

Точка зору на те, що триметоприм/сульфаметоксазол протипоказаний пацієнтам, які отримують метотрексат, застаріла. У пацієнтів, які отримують метотрексат та триметоприм/сульфаметоксазол заглиблення міелосупресії не спостерігали [8]. Ці пацієнти повинні приймати препарати фолієвої кислоти (1 мг на добу) або лейковарин на наступний день після прийому метотрексату.

Профілактика проводиться триметоприм/сульфаметаксазолом у дозі 160/800 мг 1 раз в на добу 3 рази на тиждень.

Є повідомлення, що серед 30 ВІЛ-інфікованих, які отримували профілактику у дозі 160/800 мг протягом 2 років, не було жодного випадку пневмоцистної пневмонії, тоді як в контрольній групі захворіло 60 % пацієнтів[6].

При непереносимості триметоприм/сульфаметоксазолу застосовують інгаляції пентамідіна (300 мг 1 раз на місяць). Комбінація дапсон у поєднанні з піриметаміном та фолінатом кальцію знижує ризик розвитку як пневмоцистної пневмонії, так і токсоплазмозу.

У якості альтернативного профілактичного лікування використовують комбінацію примахіну та кліндаміцину 3 рази на тиждень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Delanoe P., Delanoe M. Sur les rapports des kystes de Carinii du poumon des rats avec le Trypanasoma Lewisi // C.R. Acad. Sci. – 1912. – V. 155. – p. 658-660.
2. Carinii A. Formas de eschizogonia do Trypanozoma lewisi // Commun. Soc. Med. Sao Paolo. – 1910. – V. 16. – P. 204.
3. Chagas C. Nova tripanozomiazee humana: estudo sobre a morfologjia e o evolutivo do Schizotrypanum cruzi n. gen. sp., agente etiolojico de nova entidade morbida do homen // Mem. Inst. Oswaldo Cruz. – 1909. – V. 1. – P. 159-218.
4. Edman J.C., Kovacs J.A., Masur H. et al. Ribosomal RNA sequence shows Pneumocystis carinii to be member of the fungi // Nature. – 1988. – V. 334. – P. 519-522.
5. Heiweg-Larsen J., Benfield T.L., Eugen-Olsen J. Et al. Effect of mutations in Pneumocystis carinii dihydroproteate synthase gene on outcomes of AIDS-associated P. carinii pneumonia // Lancet. – 1999. – V. 354. – P. 1347-1351.
6. Gallant J.E. Prophylaxis for opportunistic infections in patient with HIV infection // Ann. Intern. Med. – 1994. – V. 120. – P. 932-935.
7. Gigliotti F., Harmsen A.G., Haidaris C.G. Pneumocystis carinii is not universally transmissible between mammalian species // Infect. Immun. – 1993. – V. 61. – P. 2886-2890.
8. Langford C.A., Talar-Williams C., Barron K.S., Sneller M.C. Use of a cyclophosphamide-induction methotrxate-maintenance regimen for the treatment of Wegener's granulomatosis: extended follow-up and rate relapse // Am. J. Med. – 2003. – V. 114. – P. 4643-469.
9. Limper A.H., Hoyte J.S., Standing J.E. The role of macrophages in Pneumocystis carinii degradation and clearance from the lung // J. Clin. Invest. – 1997. – V. 99. – P. 2110-2117.
10. Ma L., Jia Q., Kovacs J.A. Development of a yeast assay for rapid screening of inhibitors of human-derived Pneumocystis carinii dihydrofolate reductase // J. Clin. Invest. – 2003. – V. 113. – P. 1232-1238.
11. Masur H., Kaplan J.E., Holmes K.K. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected person. Recommendations for the U.S. Public Health service and the infectious diseases society of America // Ann. Intern. Med. – 2002. – V. 137. – P. 435-478.
12. Morales I.J., Vohra P.K., Puri V. et al. Characterization of a lanosterol 12 alpha-demethylase from Pneumocystis carinii // Am. J. Respir. Cell Moll. Biol. – 2003. – V. 23. – P. 232-238.

13. Morris A., Beard C.B., Huang L. Update on the epidemiology and transmission of *Pneumocystis carinii* // *Microbes Infect.* – 2002. – V. 4. – P. 95-103.
14. Murray J.F. Pulmonary complications of HIV-1 infection among adults living in sub-Saharan Africa // *Int. Tuberc. Lung Dis.* – 2005. – V. 9. – P. 826-835.
15. Quist J., Hill A.R., Serum lactate dehydrogenase (LDH) in *Pneumocystis carinii* pneumonia, Tuberculosis and bacterial pneumonia // *Chest.* – 1995. – V. 108. – P. 415-418.
16. Pareja J.G., Garland R., Koziel H. Use of adjunctive corticosteroids in severe adult non-HIV *Pneumocystis carinii* pneumonia // *Chest.* – 1998. – V. 113. – P. 1215-1224.
17. Sepkowitz K.L. Opportunistic infections in patients with and patients without acquired immunodeficiency syndrome // *Clin. Infect. Dis.* – 2002. – V. 34. – P. 1098-1107.
18. Takahashi T., Hosoya N., Endo T. et al. Relationship between mutations in dihydropteroate synthase of *Pneumocystis carinii* f. sp. *Hominis* isolates in Japan and resistance to sulfonamide therapy // *J. Clin. Microbiol.* – 2000. – V. 38. – P. 3161-3164.
19. The National Institute of Health-University of California Expert Panel for corticosteroids as adjunctive therapy for *Pneumocystis pneumonia*. Consensus statement on the use of corticosteroids as adjunctive therapy for *Pneumocystis pneumonia* in acquired immunodeficiency syndrome // *N. Engl. J. Med.* – 1990. – V. 323. – P. 1500-1504.
20. Thomas C.F., Limper A.H. *Pneumocystis Pneumonia* // *N.Engl. Med.* – 2004. – V. 350. – P. 2487-2498.
21. Vargas S.L., Hughes W.T., Santolaya M.E. et al. Search for primary infection by *Pneumocystis carinii* in a cohort of normal, healthy infants // *Clin. Infect. Dis.* – 2001. – V. 32. – P. 855-861.
22. Wright T.W., Gigliotti F., Finkelstein J.N., McBride J.T. et al. Immunimmediated inflammation directly impairs pulmonary function, contributing to the pathogenesis of *Pneumocystis carinii* pneumonia // *J. Clin. Invest.* – 1999. – V. 104. – P. 1307-1317.
23. Yale S.H., Limper A.H. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without acquired immunodeficiency syndrome: associated illness and prior corticosteroid therapy // *Mayo. Clin. Proc.* – 1996. – V. 71. – P. 5-13.

cherenko@ifp.kiev.ua