



Л.І. Волос¹, Г.Л. Столяр²

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

² КНП Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня», патологоанатомічне відділення

Патоморфологічні особливості пневмонії, спричиненої *Pneumocystis jirovecii*, у пацієнтів із ВІЛ-інфекцією/СНІДом

Мета роботи — визначити характер і виразність патоморфологічних особливостей пневмонії, спричиненої *Pneumocystis jirovecii*, у пацієнтів з інфекцією, спричиненою вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ)/синдромом набутого імунодефіциту (СНІД).

Матеріали та методи. Проведено патоморфологічне дослідження автопсійного матеріалу 7 випадків ВІЛ/СНІДу на базі Львівського обласного патологоанатомічного бюро і кафедри патологічної анатомії та судової медицини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. У всіх випадках ВІЛ-інфекція була діагностована прижиттєво із серологічною верифікацією. Діагностовано опортуністичні інфекції з підозрою на пневмонію, спричинену *Pneumocystis jirovecii* (*P. jirovecii*). Мікроскопічне дослідження легень проведене з додатковим фарбуванням азур-еозином та ШИК-реакцією (PAS). Для легких уражень легень напівкількісна оцінка становила 1+, для помірних уражень — 2+, для тяжких уражень — 3+.

Результати та обговорення. Морфологічна діагностика ураження легень на макроскопічному рівні за наявності пневмоцистної пневмонії у випадках ВІЛ/СНІДу не має абсолютно специфічних симптомів, незважаючи на субтотальне чи тотальне ураження і «резинисту» консистенцію малоповітряної легеневої тканини. Гістоморфологічно ураження легень *P. jirovecii* характеризувалися альвеолярними просторами, вповненими рожевим пінистим аморфним матеріалом, що складається з грибів, що проліферують, і залишків клітин. Порівняльна мікроскопічна оцінка гістопатологічних уражень виявила, що в легенях із легким ураженням *Pneumocystis* у невеликій кількості локалізувалися ближче до альвеолярної стінки, тоді як при ураженні легень помірного і тяжкого ступеня спостерігали масивне накопичення цих грибів в альвеолярних просторах. В уражених легенях зафіксували інтерстиційне запалення з помірною лімфо-макрофагальною інфільтрацією, наявністю гранулематозної реакції навколо скупчень *P. jirovecii* з формуванням дрібних вузликів та дифузною десквамацією альвеолоцитів, а при приєднанні аспергіл — появу гнійно-некротичних вогнищ.

Висновки. Патогістологічне дослідження уражених *P. jirovecii* легень у пацієнтів із ВІЛ-інфекцією/СНІДом є обов'язковим для встановлення вірогідного діагнозу та визначення характеру й виразності патоморфологічних особливостей пневмоцистної пневмонії.

Ключові слова

ВІЛ-інфекція/СНІД, пневмоцисти, пневмоцистна пневмонія, гістопатологія легень, легеневі ускладнення, гранульома, гранулематозна реакція.

Pneumocystis jirovecii — умовно-патогенний гриб, який спричиняє небезпечну для життя пневмоцистну пневмонію у пацієнтів з ослабленою імунною системою [27]. Про організми *Pneumocystis* вперше повідомив Карлос Чагас (Carlos Chagas) у 1909 р. [9], але він прийняв їх

за морфологічну форму *Trypanosoma cruzi*. Подальші дослідження показали, що цей мікроорганізм був не трипаносоמוю, а новим видом — пневмоцистою [11].

Раніше *Pneumocystis* був названий *P. carinii* на честь Антоніо Каріні (Antonio Carini), — мікро-

біолога, який описав пневмоцисти в інфікованих легенях щурів. Мікроорганізм, який спричиняє пневмонію в людей, отримав назву *P. jirovecii* на честь чеського паразитолога Отто Їровеца (Otto Jirovec), який у 1952 р. описав перші випадки захворювання в новонароджених [5]. У 1988 р. після появи секвенування рибосомної РНК було встановлено, що *Pneumocystis* насправді є грибом [12].

Пневмоцистна пневмонія набула особливого поширення під час епідемії ВІЛ у 1980-х роках [27]. Після появи високоактивної антиретровірусної терапії та відкриття Уолтером Г'юзом (Walter Hughes) терапії триметопримом-сульфаметоксазолом кількість випадків пневмоцистної пневмонії у ВІЛ-інфікованих пацієнтів зменшилася в розвинених країнах [14, 20]. Однак багато ВІЛ-позитивних пацієнтів усе ще страждають на пневмоцистну пневмонію, зокрема ті, у кого ще не діагностовано ВІЛ або їм не надається відповідна медична допомога, пацієнти, які не отримують профілактику пневмоцистної пневмонії, не приймають або не реагують на високоактивну антиретровірусну терапію [27]. Зі збільшенням кількості трансплантацій з приводу захворювань крові та солідних органів і появою нових потужніших видів імунотерапії спостерігається збільшення кількості випадків опортуністичних інфекцій, зокрема пневмоцистної пневмонії в пацієнтів, не інфікованих ВІЛ [15, 19]. До них належать пацієнти з такими захворюваннями, як гематологічні злоякісні новоутворення, солідні пухлини, хронічні легеневі захворювання, хвороби сполучної тканини, та особи, які перенесли трансплантацію стовбурових клітин або органів, приймають імуносупресивні препарати (глюкокортикоїди) та імунотерапію [6, 21].

Незважаючи на зростання тягаря пневмоцистної пневмонії для охорони здоров'я, інвазивним грибковим захворюванням приділяється мало уваги та ресурсів, а доступ до якісної діагностики і лікування буває обмеженим. Ця ситуація нещодавно спонукала Всесвітню організацію охорони здоров'я (ВООЗ) віднести пневмоцистну пневмонію до групи із 19 пріоритетних інвазивних грибкових захворювань і закликала до підсилення дослідницьких зусиль і дій у сфері охорони здоров'я [10, 29].

Пневмоцистна пневмонія пов'язана з вищою захворюваністю та смертністю, ніж СНІД (30–60 % порівняно з 10 % для ВІЛ-інфікованих пацієнтів), тому потребує раннього виявлення та лікування [7]. Наявність ВІЛ-статусу є важливим моментом для інтерпретації ризику пневмоцистної пневмонії. Діагностика пневмоцистної пневмонії є складною, зазвичай передбачає застосування комбінації методів візуалізації

легень, біохімічних тестів і відповідних респіраторних зразків для аналізу. Однак часто рентгенографія органів грудної клітки не виявляє зміни на ранніх етапах обстеження. Комп'ютерна томографія легень показує помутніння, що нагадує «шліфоване скло», що є неспецифічним виявленням інфекції [27]. Відбір зразків і методи діагностики можуть бути недоступними в умовах обмежених ресурсів. Бронхоскопія необхідна для дослідження рідини бронхоальвеолярного лаважу, але її вартість, інвазивність і досвід роблять її непрактичною для умов з обмеженими ресурсами. У цій ситуації зазвичай перевагу віддають індукованому виділенню мокротиння [16]. Назофарингеальні аспірати та рідина з ротової порожнини є оптимальним варіантом, особливо в педіатричних пацієнтів, але вони можуть не мати належної чутливості без молекулярного тестування [5]. Морфологічна діагностика й визначення гістопатологічного спектра уражень легень опортуністичними інфекціями, зокрема *P. jirovecii*, мають важливе значення у випадках ВІЛ-інфекції/СНІДу.

Мета роботи — визначити характер і виразність патоморфологічних особливостей пневмонії, спричиненої *Pneumocystis jirovecii*, у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією/СНІДом.

Матеріали та методи

Проведено патоморфологічне дослідження автопсійного матеріалу 7 випадків на базі Львівського обласного патологоанатомічного бюро і кафедри патологічної анатомії та судової медицини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. ВІЛ-інфекція/СНІД у померлих в стаціонарі пацієнтів діагностована прижиттєво з серологічною верифікацією, 5 хворих перебували на обліку в Центрі СНІДу. Проаналізовано історії хвороби пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні в Львівській обласній інфекційній лікарні (анамнестичні та клінічні дані, результати лабораторних і функціональних досліджень). Вік пацієнтів становив від 30 до 51 року.

Протоколи патологоанатомічного дослідження з гістологічними препаратами та лікарські свідоцтва про смерть пацієнтів були повторно проаналізовані. Детальна інформація щодо віку, статі, основного клінічного та патоморфологічного діагнозу, супутніх захворювань міститься в базі даних Львівського обласного патологоанатомічного бюро. Ознак насильницької смерті пацієнтів не виявлено.

Використано макроскопічне дослідження для визначення стану внутрішніх органів померлих. Гістологічні дослідження автопсійного матеріалу

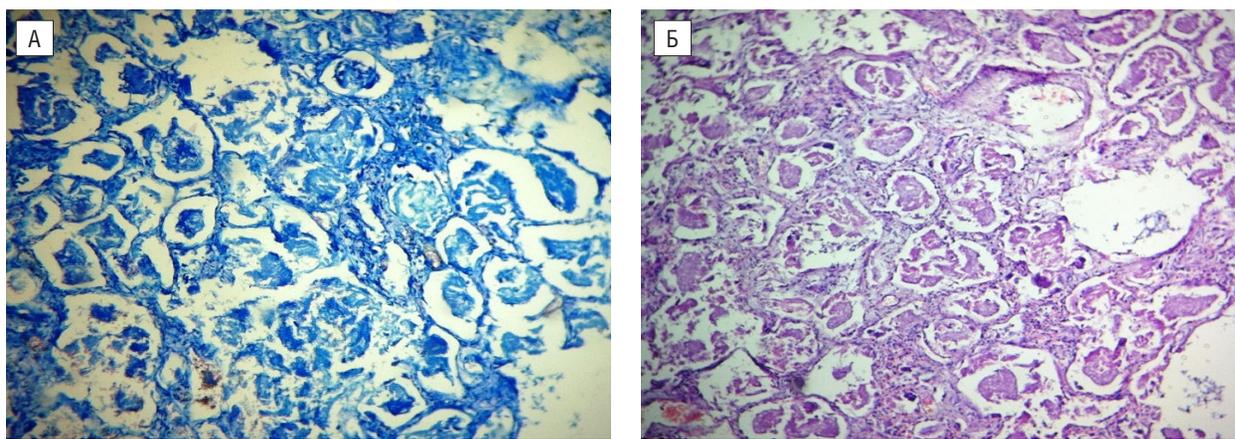


Рис. 1. Значна частина альвеолярних просторів виповнена мікроорганізмами *Pneumocystis* унаслідок проліферації гриба:

А — забарвлення азур-еозином, $\times 100$; Б — ШИК-реакція, $\times 100$.

проводили із застосуванням універсального світлового мікроскопа Leica DM750 (Leica Microsystems GmbH).

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013), ICH GCP (1996), Директиви ЄЕС № 609 від 24.11.1986 р., наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р. та № 616 від 03.08.2012 р.

Зразки тканин легень після загального дослідження фіксували в 10 % нейтральному забуференому розчині формаліну з наступним зневодненням у спиртах висхідної концентрації та заливкою в парафіновий блок за стандартною методикою. З парафінових блоків зі зразками тканини на ротатійному мікромомі Leica RM2235 виготовляли гістологічні зрізи товщиною (5 ± 1) мкм, які наносили на предметні скельця з адгезивним покриттям. Депарафінові гістологічні зрізи тканини легень забарвлювали гематоксиліном та еозином за стандартною методикою для оцінки гістопатологічних уражень. Мікроскопічне дослідження легень проведено з додатковим фарбуванням азур-еозином і ШИК-реакцією (PAS).

Для легких уражень легень напівкількісна оцінка становила 1+, для помірних уражень — 2+, для тяжких уражень — 3+.

Результати та обговорення

Ретельно проаналізовано випадки ВІЛ/СНІДу з опортуністичними інфекціями, серед яких домінували вияви пневмоцистної пневмонії. За даними історії хвороби з'ясовано, що кількість CD4-лімфоцитів становила < 350 клітин/мкл. Усі хворі скаржилися на слабкість, втому, озноб, непродуктивний кашель, утруднене дихання,

біль у грудях та задишку, які не зменшувалися й були резистентні до лікування. Клінічно діагностовано міокардит, двобічну пневмонію, туберкульоз легень, менінгоенцефаліт. У двох хворих ВІЛ-інфекція діагностована вперше в стаціонарі методом імуноферментного аналізу.

Рентгенограма грудної клітки демонструвала дифузні, двобічні, симетричні інтерстиційні інфільтрати за типом «шліфованого скла». Також траплялися атипові рентгенологічні вияви, які нагадували вузлики. Після обстеження з використанням комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії виявлено інтерстиційне запалення легень, найімовірніше, пневмоцистної етіології, що потребувало корекції лікування. В одного хворого з тривалим перебігом ВІЛ-інфекції двобічне ураження легень трактоване як дисемінований туберкульоз.

Патологоанатомічне дослідження виявило пневмоцистну пневмонію в поєднанні з іншими опортуністичними інфекціями, зокрема з кандидозом ротоглотки (у всіх хворих), токсоплазмозом мозку (у 51-річної жінки) та хронічним гепатитом С (у 30-річного чоловіка). В одному випадку пневмоцистна пневмонія комбінувалася з ураженням легень, імовірно, вірусом герпесу та інвазивним аспергильозом.

За даними макроскопічного дослідження легень, у всіх випадках ураження було тотальне, поверхня гладка темно-рожева, тканина безповітряна, «резиристої» консистенції, на розрізі дрібнозерниста, сіро-червона, при стисканні виділялася велика чи помірна кількість тьмяно-рожевої та густої пінистої рідини, стінки бронхів тонкі, у просвіті деяких — незначна кількість сірого ексудату.

Мікроскопічне дослідження легень з додатковим фарбуванням азур-еозином та ШИК-реакцією виявило типові зміни (рис. 1): альвеолярні

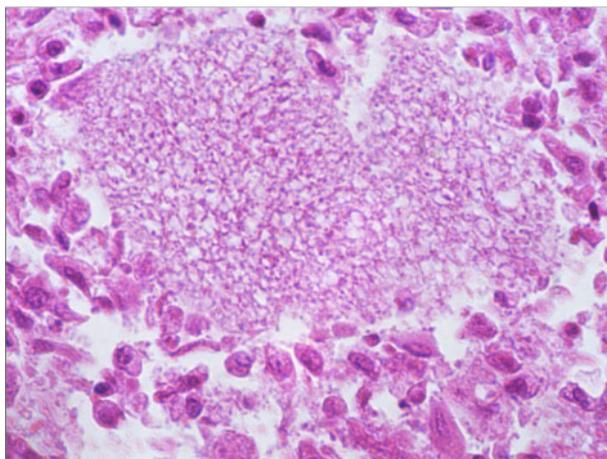


Рис. 2. Альвеоли виповнені рожевим пінистим аморфним матеріалом, що складається з грибів *Pneumocystis*, які проліферують, з тонкими стінками овальної, округлої та серпоподібної форми

Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 600$.

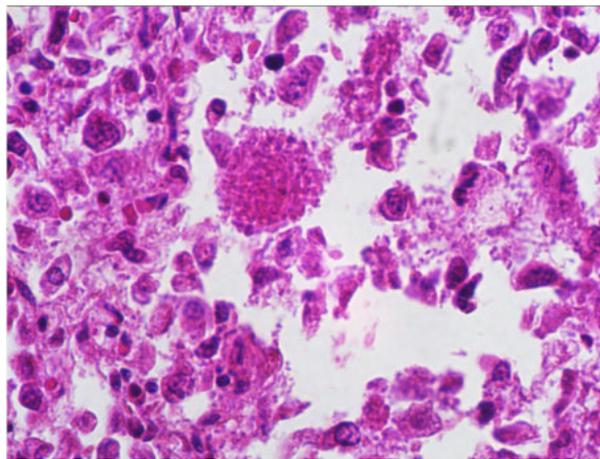


Рис. 3. Вогнищева інтерстиційна та серозно-десквамативна пневмонія з помірною лімфомакрофагальною інфільтрацією та невеликими колоніями *Pneumocystis* в альвеолах

Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 400$.

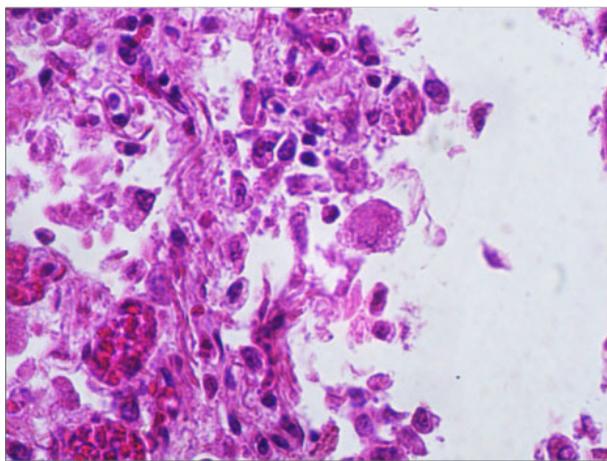


Рис. 4. Вогнищева інтерстиційна пневмонія з помірною лімфомакрофагальною інфільтрацією та гіперемією судин

Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 400$.

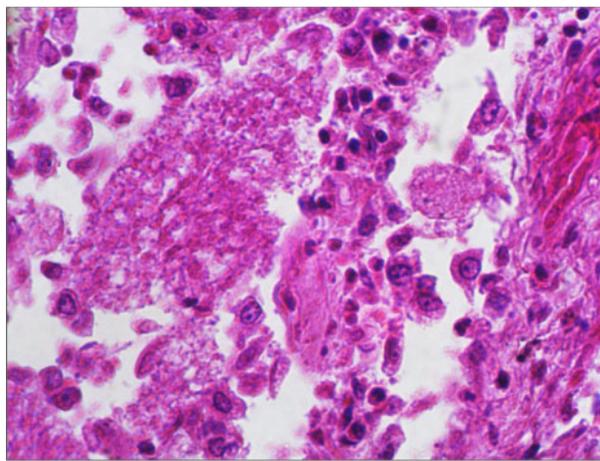


Рис. 5. Вогнищеві та дифузні скупчення грибних сфероїдів в альвеолах. Інтерстиційна пневмонія з помірною лімфомакрофагальною інфільтрацією

Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 400$.

простори були виповнені пінистим аморфним матеріалом, що складався з грибів *Pneumocystis*, які проліферують, і залишків клітин (азур-позитивних та ШИК-позитивних).

Колонії *Pneumocystis* у гістологічних препаратах можна було розпізнати за зовнішнім виглядом («стілники»). При великому збільшенні мікроскопа *Pneumocystis* мали тонкі стінки, овальну, округлу або серпоподібну форму (рис. 2).

В окремих *Pneumocystis*-позитивних зразках порівняльне мікроскопічне дослідження легеневої тканини, зафарбованої гематоксиліном та еозином, виявило невелику асоціацію гриба з незначними ураженнями легень за типом вогнищевої інтерстиційної пневмонії з потовщенням альвеолярних перетинок і зменшенням просвіту альвеол та серозно-десквамативної пневмонії з

помірною лімфомакрофагальною інфільтрацією і внутрішньоальвеолярними дрібними геморагіями (рис. 3 та 4).

У деяких випадках спостерігали вогнищеві великі скупчення грибних сфероїдів. Поряд із цими ділянками легенева тканина була позбавлена *Pneumocystis*. Також зафіксовано дифузні моделі розподілу (рис. 5).

У більшості зразків легеневої тканини альвеолярні простори були виповнені грибом. Однак поширення *Pneumocystis* у важкоінфікованих легенях відрізнялося.

У двох зразках *P. jirovecii* локалізувалися в ділянках легень із гнійною пневмонією (рис. 6).

Порівняльна мікроскопічна оцінка гістопатологічних уражень виявила, що в легенях із легким ураженням *Pneumocystis* у невеликій кількості

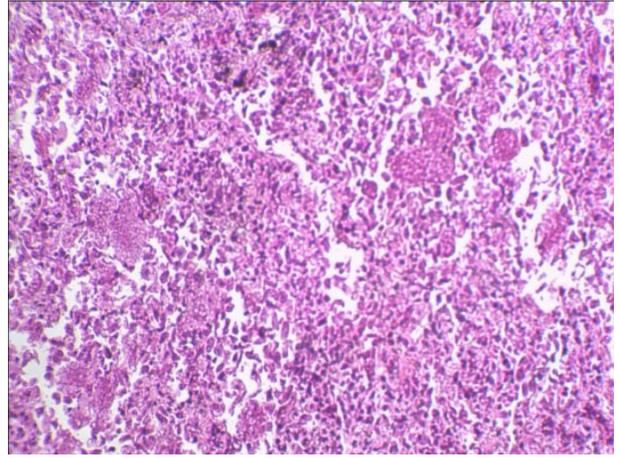
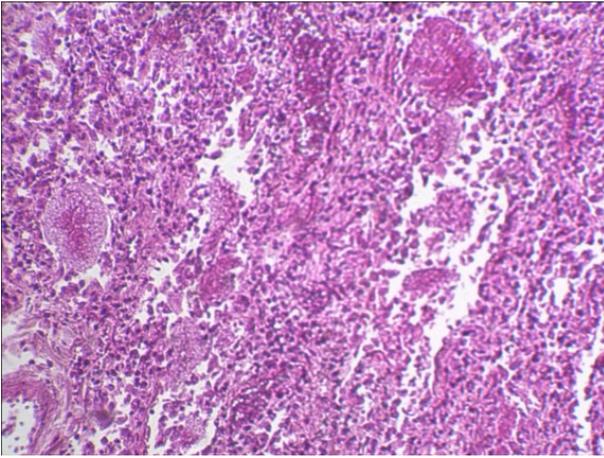


Рис. 6. Колонії *Pneumocystis* у ділянках легень із гнійною пневмонією при ВІЛ-інфекції/СНІДу
Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 100$.

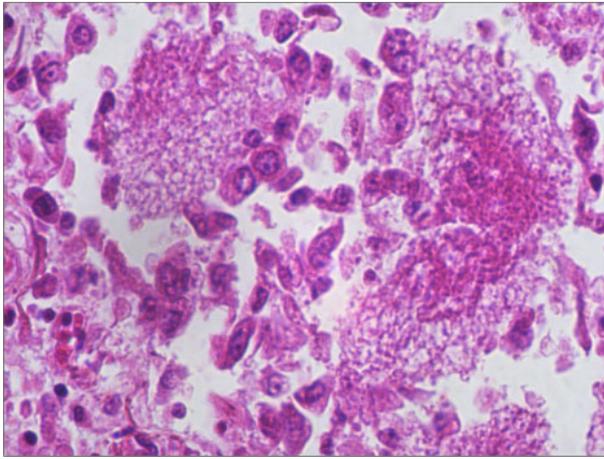


Рис. 7. Значне скупчення пневмоцист у просвітах альвеол із домішкою макрофагів та десквамованих альвеолоцитів у помірно і тяжко інфікованих легенях (2+ і 3+)

Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 400$.

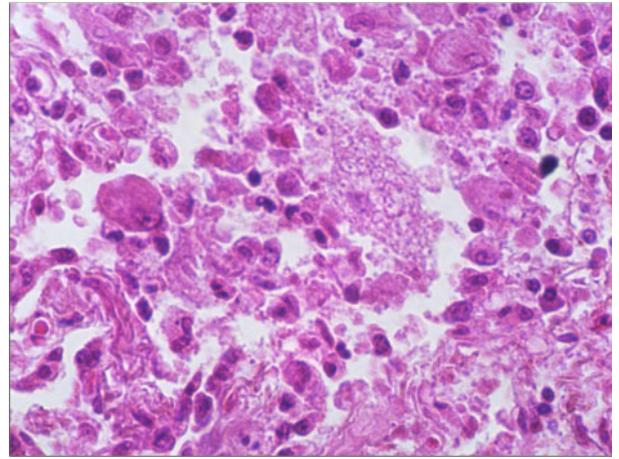


Рис. 8. Скупчення грибкових сфероїдів *Pneumocystis* в альвеолах. Наявність клітин різного розміру з морфологією макрофагів, що містять фагоцитовані організми *Pneumocystis*

Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 400$.

локалізувалися ближче до альвеолярної стінки, тоді як масивне накопичення пневмоцист в альвеолярних просторах діагностовано в уражених легенях помірного і тяжкого ступеня (рис. 7).

Серед клітин ексудату траплялися макрофаги з фагоцитованими грибними тільцями (рис. 8).

При патоморфологічному дослідженні секційного матеріалу легень у двох випадках *P. jirovecii* нашу увагу привернула наявність гранулематозної реакції, при якій макрофаги невпорядковано локалізувалися довкола скупчень грибів і нагадували гранулематозні вузлики (рис. 9). В інших випадках розширені альвеоли були виповнені значною кількістю пневмоцист без виразної клітинної реакції навколо них. Інтерстицій нерівномірно інфільтрований мононуклеарами (рис. 10).

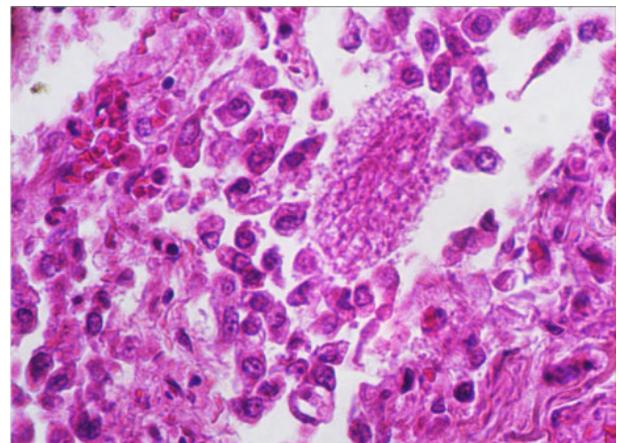


Рис. 9. Гранулематозна реакція зі скупченням макрофагів навколо *P. jirovecii* з утворенням гранулематозних вузликів

Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 400$.

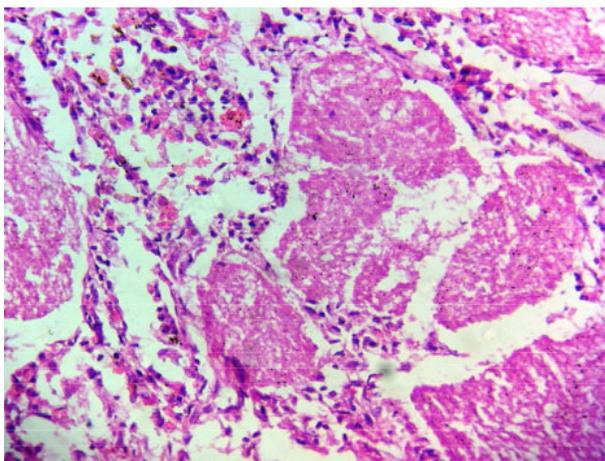


Рис. 10. Значна кількість пневмоцист в альвеолярних просторах без виразної клітинної реакції навколо них. Інтерстицій нерівномірно інфільтрований мононуклеарами

Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$.

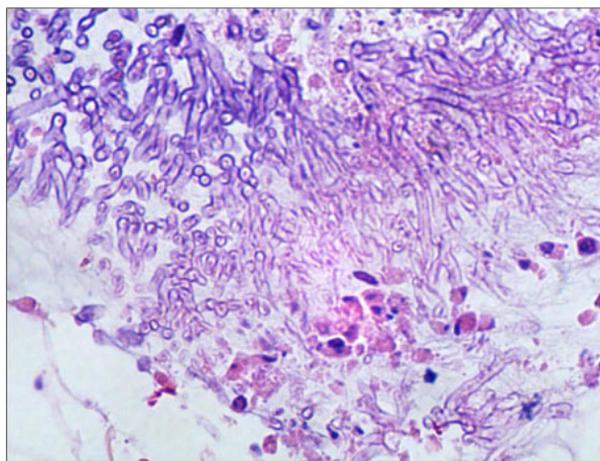


Рис. 11. Дрібні гнійно-некротичні вогнища зі значною кількістю аспергил в ексудаті. Аспергїли виглядають як дихотомічно розгалужені базofilні нитки міцелію гриба із септами

Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 400$.

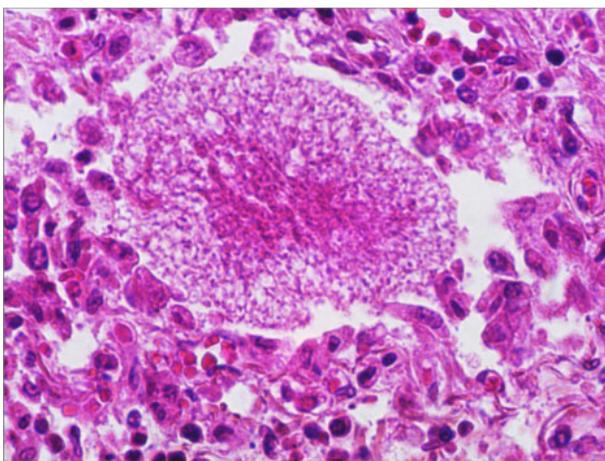


Рис. 12. Центральне еозинofilне ущільнення у вигляді темної плями в дифузному скупченні пневмоцист в альвеолярних просторах

Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 400$.

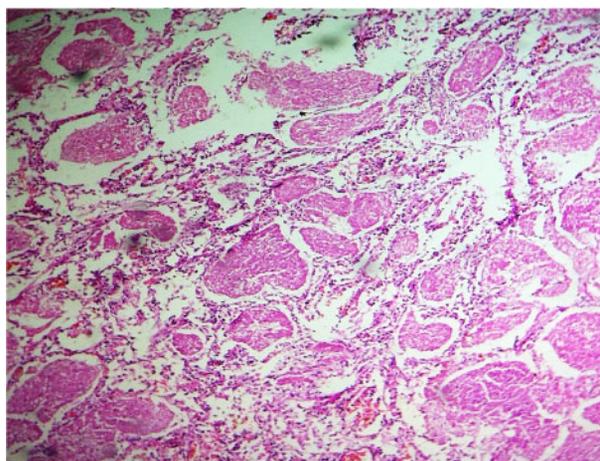


Рис. 13. Архітектура легень при пневмоцистній пневмонії відносно добре збережена

Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 100$.

У випадках ВІЛ/СНІДу можлива наявність більше ніж однієї опортуністичної інфекції, тому важливо звертати увагу на супутні інфекційні агенти. Так, в одному випадку були виявлені дрібні гнійно-некротичні вогнища з аспергилами в ексудаті (аспергїли виглядали як дихотомічно розгалужені базofilні нитки міцелію гриба із септами) і гіперхромія ядер численних збільшених клітин альвеолярного й залозистого епітелію та ендотелію, імовірно, уражених вірусом герпесу (рис. 11). В іншому випадку пневмоцистної пневмонії мала місце реакція плеври у формі помірних фібринозних нашарувань.

У частині скупчень пневмоцист виявили центральне еозинofilне ущільнення у вигляді темної плями, що не спостерігається в грибів нит-

частого типу (наприклад, *Candida*) та грибах сферичної будови (наприклад, *Histoplasma*). Характерною ознакою пневмоцист є відсутність брунькування (рис. 12).

Незважаючи на високу концентрацію та дифузне скупчення *Pneumocystis*, легенева архітектура відносно добре збережена (рис. 13).

Смерть хворих настала внаслідок ізольованої легенево-серцевої недостатності або в поєднанні з набряком головного мозку.

Таким чином, незважаючи на поширеність пневмоцистної пневмонії як вторинної інфекції при ВІЛ, її прижиттєва діагностика є складним завданням через неспецифічність симптомів. Значну допомогу при цьому надає параклінічне дослідження, зокрема комп'ютерна томографія.

Морфологічна діагностика на макроскопічному рівні також не має абсолютно специфічних симптомів, незважаючи на субтотальне чи тотальне ураження і «резицисту» консистенцію малоповітряної легеневої тканини. Мікроскопічна верифікація чіткіша — наявність пінистих еозинофільних мас (пухких або грубших ущільнених) в альвеолах, що підтверджує специфічне фарбування реактивом ШИК (за потреби з додатковою гістохімічною реакцією для виключення наявності фібрину).

ВІЛ-інфекція/СНІД характеризується розвитком імуносупресії та підвищенням ризику розвитку опортуністичних інфекцій [3]. Багато грибів спричиняють легеневі захворювання в пацієнтів із ВІЛ-інфекцією/СНІДом. До них належать *Pneumocystis jirovecii*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus spp.*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides spp.*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis* тощо [1, 2, 4, 26].

Pneumocystis jirovecii, раніше відомий як *P. carinii* [5], є нетиповим грибом, що виявляє легеневий тропізм. Після впровадження високоактивної антиретровірусної терапії для ВІЛ-інфекції та хіміопрофілактики *Pneumocystis* зменшилася частота пневмоцистної пневмонії, але її поширеність у країнах, що розвиваються, залишається високою та погано контрольованою. Пневмоцистна пневмонія, пов'язана зі СНІДом, є руйнівною хворобою в осіб, які не знають про ВІЛ-інфекцію, не мають доступу до антиретровірусної терапії, не переносять або не дотримуються лікування, а також в окремих випадках невдалої профілактики [8]. У нашому дослідженні в двох хворих на пневмоцистну пневмонію ВІЛ-інфекцію діагностовано вперше в стаціонарі методом імуноферментного аналізу.

Клінічна картина пневмоцистної пневмонії у ВІЛ-інфікованих пацієнтів може відрізнятися від такої в інших пацієнтів з ослабленим імунітетом, її діагностика залишається складною через відсутність специфічних симптомів або ознак [27]. Хворі, залучені в наше дослідження, скаржилися на слабкість, втоми, озноб, непродуктивний кашель, утруднене дихання, біль у грудях та задишку, які не зменшувалися й були резистентні до лікування. Клінічно діагностовано міокардит, двобічну пневмонію, туберкульоз легень, менінгоенцефаліт.

У багатьох юрисдикціях, особливо в країнах з низьким і середнім рівнем доходу, діагностика може бути складною через відсутність доступу до розширеної та/або інвазивної діагностики [17].

Типовою рентгенографічною картиною пневмоцистної пневмонії є матове помутніння, яке іноді супроводжується вузликотими тінями та/або

ущільненнями [24]. У проаналізованих нами випадках рентгенограма грудної клітки демонструвала дифузні, двобічні, симетричні інтерстиційні інфільтрати за типом «шліфованого скла». Також траплялися атипові рентгенологічні вияви, які нагадували вузлики. За даними R.V. Weyant та співавт. [27], двобічні інтерстиційні зміни на рентгенограмі грудної клітки хоча неспецифічні, але є класичними для пневмоцистної пневмонії. Тому диференційна діагностика з дифузними захворюваннями легень, зокрема з інтерстиційною пневмонією, що прогресує, може бути складним завданням.

Оскільки *P. jirovecii* надзвичайно складно культивувати *in vitro*, діагноз традиційно встановлюють за клінічними симптомами, даними рентгенографії та підтверджують за допомогою візуалізації мікроорганізмів при фарбуванні легневих зразків, таких як рідина бронхоальвеолярного лаважу або індуковане мокротиння [17, 23]. Так, бронхоскопія з бронхоальвеолярним лаважом має чутливість 90–99 %, а трансbronхіальна та відкрита біопсія легень, які є найбільш інвазивними, мають найвищу чутливість — 95–100 %, тоді як індуковане мокротиння має низьку чутливість до *P. jirovecii*, тому його збір не рекомендується для діагностики [27].

Діагностика пневмоцистної пневмонії за допомогою мікроскопії далека від оптимальної, тому можливі хибні негативні результати. Новіші методи діагностики (полімеразна ланцюгова реакція, визначення β-D-глюкану) можуть допомогти під час тестування менш інвазивних зразків, таких як зразки верхніх дихальних шляхів або крові, зменшуючи клінічне навантаження [28]. З 2000-х років аналіз Fungitell був єдиним аналізом для вимірювання β-D-глюкану в сироватці з метою діагностики підозрюваної пневмоцистної пневмонії, який отримав дозвіл Управління з харчових продуктів і медикаментів США (FDA) та отримав маркування Conformité Européenne [18].

Для гістологічної діагностики пневмоцистної пневмонії використовують різні методи фарбування (за Гімзою, Папаніколау, метенаміновим сріблом за Грокоттом, калькофлуором білим і толуїдиновим синім) [13]. Ми проаналізували різні методи фарбування. Фарбування калькофлуором білим є швидким, легким і недорогим методом виявлення *Pneumocystis*, але його недоліком є те, що для цього потрібен флуоресцентний мікроскоп, який може бути недоступним у багатьох лабораторіях у країнах, що розвиваються. Фарбування за Папаніколау ледь забарвлює стінку організмів, тому інфекцію можна легко пропустити.

За даними М.М. Номаяуоні та співавт. [13] встановлено, що фарбування за Гімзою не було ефективним методом для виявлення *Pneumocystis* через його низьку чутливість (84 %), слабку специфічність (90 %) і негативну прогностичну цінність (69,2 %). Проте фарбування за Гроккотом—Гоморі й толудіновим синім мало найкращі параметри для рутинного використання в клінічних лабораторіях з обмеженими можливостями. Толудіновий синій був економічно ефективним і менш трудомістким методом, а метод Гроккота—Гоморі мав найвищу чутливість та специфічність. Таким чином, результати авторів свідчать про те, що фарбування толудіновим синім краще використовувати як основний скринінговий швидкий та економічний метод. У подальшому для підтвердження підозрілих зразків слід провести більш дороге та трудомістке фарбування за Гроккотом—Гоморі, щоб підвищити чутливість і специфічність кінцевих результатів тесту.

Забарвлення гематоксиліном та еозином, азуро-еозином і ШИК-реакція допомогли діагностувати *Pneumocystis* і встановити гістопатологічні особливості пневмоцистної пневмонії, спричиненої *P. jirovecii* при ВІЛ-інфекції/СНІДу.

Морфологічні ознаки інфікування *P. jirovecii* можуть бути дуже різними. Класичним виявленням є пінистий внутрішньоальвеолярний матеріал, в якому мікроорганізми виглядають як скупчення рожевого кольору при забарвленні гематоксиліном та еозином. Однак пінистий матеріал може бути вогнищевим або дифузним. Масивна проліферація *Pneumocystis*, що супроводжує тяжку, часто летальну пневмонію, була описана переважно в осіб із пригніченим імунітетом [27].

За даними J. Truong і J.V. Ashurst [25], *Pneumocystis* прикріплюється до епітелію альвеол І типу, що дає змогу пневмоцисті перейти з трофічної форми в кісту, призводить до дифузного пошкодження альвеол, порушення газообміну та дихальної недостатності.

У нашому дослідженні порівняльна мікроскопічна оцінка гістопатологічних уражень виявила, що в легенях із легким ураженням *Pneumocystis* у невеликій кількості локалізувалися ближче до альвеолярної стінки, тоді як дифузне накопичення пневмоцист в альвеолярних просторах було діагностовано в легенях з ураженням помірного і тяжкого ступеня.

Крім того, пінистий матеріал може не потрапити в невелику біопсію, зокрема в пацієнтів із помірним імунodefіцитом [22]. У деяких випадках пневмоцистної пневмонії легенева паренхіма виглядає нормальною і не спричиняє підозри на інфекцію *Pneumocystis*, особливо у хворих з ослабленим імунітетом. Іншими менш поширеними

морфологічними виявами *Pneumocystis*-інфекції є інтерстиційна пневмонія, фіброзувальне та дифузне альвеолярне пошкодження [22]. У проаналізованих нами випадках діагностувалася інтерстиційна пневмонія з потовщенням альвеолярних перегородок, помірною лімфомакрофагальною інфільтрацією та зменшенням просвіту альвеол із вогнищевими і дифузними скупченнями в них грибних сфероїдів. Крім того, в окремих випадках виявлена серозно-десквамативна пневмонія з помірною лімфомакрофагальною інфільтрацією та внутрішньоальвеолярними дрібними геморагіями, у двох зразках *P. jirovecii* локалізувалися у фокусах гнійної пневмонії.

За даними літератури, гранульоми рідко трапляються при *Pneumocystis*-інфекції, вони переважно є некротичними та множинними [22]. При патоморфологічному дослідженні секційного матеріалу легень у двох випадках *P. jirovecii* виявлено наявність гранулематозної реакції, за якої макрофаги невпорядковано локалізувалися довкола скупчень грибів і нагадували гранулематозні вузлики. При більшому збільшенні рожевий пінистий матеріал був оточений клітинами різного розміру з морфологією макрофагів, що містять фагоцитовані організми *Pneumocystis*.

Провідними чинниками, що впливають на характер гранулематозних реакцій у легенях, є рівень імуносупресії, вірусного навантаження, виразність фіброзних змін, проведення етіотропної терапії, тривалість захворювання та своєчасність діагностики [1, 2].

Патоморфологічна картина ураження легень при пневмоцистній пневмонії у випадках ВІЛ-інфекції/СНІДу може комбінуватися із супутньою опортуністичною інфекцією — аспергильозом, цитомегаловірусною, герпетичною інфекцією тощо [26]. В одному розглянутому нами випадку пневмоцистна пневмонія при ВІЛ-інфекції/СНІДу асоціювалася з аспергилами в ексудаті, тому важливо виявляти інші інфекційні організми, які спричиняють легеневі захворювання в пацієнтів із ВІЛ.

Висновки

Pneumocystis jirovecii — умовно-патогенний мікроорганізм із легеневим тропізмом, що спричиняє тяжку пневмонію у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД. Прижиттєва клініко-лабораторна діагностика пневмоцистної пневмонії ускладнена через неспецифічність симптомів.

Морфологічна діагностика на макроскопічному рівні також не має абсолютно специфічних симптомів, незважаючи на субтотальне чи тотальне ураження і «резинисту» консистенцію малоповітряної легеневої тканини.

Саме тому мікроскопічне дослідження уражених *P. jirovecii* легень у померлих пацієнтів із ВІЛ-інфекцією/СНІДом є обов'язковим для встановлення достовірного діагнозу і визначення характеру та виразності патоморфологічних особливостей пневмоцистної пневмонії.

Гістоморфологічно ураження легень *P. jirovecii* характеризувалися рожевим пінистим аморфним матеріалом у просвітах альвеол, що містив гриби, що проліферують, і залишки клітин. Порівняльна мікроскопічна оцінка виявила, що в легенях із легким ураженням *Pneumocystis* у невеликій кількості локалізувалися ближче до альвеолярної стінки, тоді як масивне накопичення пневмоцист в альвеолярних просторах діагностовано в легенях із ураженням помірного і тяжкого ступеня.

Джерела фінансування. Це дослідження та написання рукопису виконано без зовнішнього фінансування.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та дизайн дослідження — Л.І. Волос; статистичне опрацювання матеріалу — Л.І. Волос; збір та опрацювання клінічного матеріалу — Г.Л. Столяр; написання і редагування тексту — Л.І. Волос, Г.Л. Столяр.

Список літератури

1. Баран СЗ, Дядик ОО. Патоморфологічна характеристика криптококозу легень та нирок при ВІЛ-інфекції/СНІД. Медична інформатика та інженерія. 2022;(3):54-9. doi: 10.11603/mic.1996-1960.2022.3.13376.
2. Баран СЗ, Дядик ОО, Заріцька ВІ. Порівняльна характеристика гранулематозних уражень легень при туберкульозі, талькозі та криптококозі у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією/СНІДом. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2023;4:31-38. doi: 10.30978/ТВ-2023-4-31.
3. ВІЛ-інфекція в Україні. Інформаційний Бюлетень № 52. К.: МОЗ України, Центр громадського здоров'я. 2021. 109 с. https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/HIV_in_UA_52_2021.pdf.
4. Волос ЛІ, Столяр ГЛ. Патоморфологічні особливості криптококозу легень і ЦНС при ВІЛ-інфекції/СНІД. Медична наука України. 2024;20(1):45-51. doi: 10.32345/2664-4738.1.2024.06.
5. Bateman M, Oladele R, Kolls JK. Diagnosing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: A review of current methods and novel approaches. *Med Mycol*. 2020 Nov 10;58(8):1015-28. doi: 10.1093/mmy/myaa024.
6. Bonnet P, Le Gal S, Calderon E, et al. *Pneumocystis jirovecii* in patients with cystic fibrosis: a review. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Sep 29;10:571253. doi: 10.3389/fcimb.2020.571253. PMID: 33117730; PMCID: PMC7553083.
7. Bouhamdi A, Es-Sabbahi B, Amiali R, et al. Thirteen cases of pulmonary *pneumocystis* in HIV-negative patients. *Cureus*. 2023 Aug 13;15(8):e43409. doi: 10.7759/cureus.43409. PMID: 37706120; PMCID: PMC10496727.
8. Calderón EJ, Gutiérrez-Rivero S, Durand-Joly I, Dei-Cas E. *Pneumocystis* infection in humans: diagnosis and treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010 Jun;8(6):683-701. doi: 10.1586/eri.10.42. PMID: 20521896.
9. Chagas C. Nova tripanosomíaze humana. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1909;1:159-218. doi: 10.1590/S0074-02761909000200008.
10. Chakravarthy KK, Cherukuri B, Anne S, Shankar TU, Mohan Reddy GM, Guttikonda N. An unusual case of severe *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PJP) presenting as «recurrent cytokine storm» following COVID-19 infection. *J Assoc Physicians India*. 2021 May;69(5):78. PMID: 34189894.
11. Delanoe P, Delanoe M. Sur les rapports des kystes de Carinii du poumon des rats avec le trypanosoma Lewisii. *CR Acad Sci (Paris)*. 1912;155:658-60. French.
12. Edman JC, Kovacs JA, Masur H, Santi DV, Elwood HJ, Sogin ML. Ribosomal RNA sequence shows *Pneumocystis carinii* to be a member of the fungi. *Nature*. 1988 Aug 11;334(6182):519-22. doi: 10.1038/334519a0. PMID: 2970013.
13. Homayouni MM, Rostami A, Gholizadeh H, Mehbod ASA, Ebrahimi M, Mehravar S. Comparison of three cost effective staining methods for detection of *Pneumocystis jirovecii*. *J Parasit Dis*. 2017 Mar;41(1):298-301. doi: 10.1007/s12639-016-0776-3. PMID: 28316430; PMCID: PMC5339199.
14. Hughes WT, McNabb PC, Makres TD, Feldman S. Efficacy of trimethoprim and sulfamethoxazole in the prevention and treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1974 Mar;5(3):289-93. doi: 10.1128/AAC.5.3.289. PMID: 4365115; PMCID: PMC428962.
15. Kumar R, Ison MG. Opportunistic infections in transplant patients. *Infect Dis Clin North Am*. 2019 Dec;33(4):1143-57. doi: 10.1016/j.idc.2019.05.008. PMID: 31668195.
16. Lowe DM, Rangaka MX, Gordon F, James CD, Miller RF. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in tropical and low- and middle-income countries: a systematic review and meta-regression. *PLoS One*. 2013;8(8):e69969. doi: 10.1371/journal.pone.0069969. PMID: 23936365; PMCID: PMC3732248.
17. McDonald EG, Afshar A, Assiri B, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in people living with HIV: a review. *Clin Microbiol Rev*. 2024 Mar 14;37(1):e0010122. doi: 10.1128/cmr.00101-22. Epub 2024 Jan 18. PMID: 38235979; PMCID: PMC10938896.
18. Mercier T, Guldentops E, Patteet S, Beuselinck K, Lagrou K, Maertens J. Beta-d-Glucan for diagnosing *Pneumocystis pneumonia*: a direct comparison between the Wako β -Glucan Assay and the Fungitell Assay. *J Clin Microbiol*. 2019 May 24;57(6):e00322-19. doi: 10.1128/JCM.00322-19. PMID: 30918045; PMCID: PMC6535610.
19. Mezochow AK, Schaubel DE, Peyster EG, Lewis JD, Goldberg DS, Bittermann T. Hospitalizations for opportunistic infections following transplantation and associated risk factors: A national cohort study of Medicare beneficiaries. *Transpl Infect Dis*. 2024 Aug;26(4):e14317. doi: 10.1111/tid.14317. PMID: 38852064; PMCID: PMC11315637.
20. Morris A, Lundgren JD, Masur H, et al. Current epidemiology of *Pneumocystis pneumonia*. *Emerg Infect Dis*. 2004 Oct;10(10):1713-20. doi: 10.3201/eid1010.030985. PMID: 15504255; PMCID: PMC3323247.
21. Rali P, Veer M, Gupta N, Singh AC, Bhanot N. Opportunistic Pulmonary infections in immunocompromised hosts. *Crit Care Nurs Q*. 2016 Apr-Jun;39(2):161-75. doi: 10.1097/CNQ.000000000000109. PMID: 26919677.

22. Roden AC, Schuetz AN. Histopathology of fungal diseases of the lung. *Semin Diagn Pathol.* 2017 Nov;34(6):530-49. doi: 10.1053/j.semmp.2017.06.002. PMID: 28684133.
23. Tancharoen L, Muangsomboon S, Sarasombath PT, Angkasekwinai N. Extrapulmonary *Pneumocystis jirovecii* infection in an advanced HIV-infected patient: a case report and literature review. *BMC Infect Dis.* 2023;23:185. doi: 10.1186/s12879-023-08143-w.
24. Tasaka S. *Pneumocystis pneumonia* in human immunodeficiency virus-infected adults and adolescents: current concepts and future directions. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med.* 2015 Aug 12;9(Suppl 1):19-28. doi: 10.4137/CCRPM.S23324. PMID: 26327786; PMCID: PMC4536784.
25. Truong J, Ashurst JV. *Pneumocystis jirovecii pneumonia*. [Updated 2023 Jan 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482370/>
26. Wang RJ, Miller RF, Huang L. Approach to fungal infections in human immunodeficiency virus-infected individuals: *Pneumocystis* and beyond. *Clin Chest Med.* 2017 Sep;38(3):465-77. doi: 10.1016/j.ccm.2017.04.008. PMID: 28797489; PMCID: PMC5648010.
27. Weyant RB, Kabbani D, Doucette K, Lau C, Cervera C. *Pneumocystis jirovecii*: A review with a focus on prevention and treatment. *Expert Opin. Pharmacother.* 2021;22:1579-92. doi: 10.1080/14656566.2021.1915989.
28. White PL, Backx M, Barnes RA. Diagnosis and management of *Pneumocystis jirovecii* infection. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2017 May;15(5):435-47. doi: 10.1080/14787210.2017.1305887. Epub 2017 Mar 20. PMID: 28287010.
29. Xue T, Kong X, Ma L. Trends in the epidemiology of *Pneumocystis pneumonia* in immunocompromised patients without HIV infection. *Journal of Fungi.* 2023;9(8):812. doi: 10.3390/jof9080812.

L.I. Volos¹, H.L. Stoliar²

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

²Communal Non-Commercial Enterprise of Lviv Regional Council «Lviv Regional Pathology Bureau», Lviv, Ukraine

Pathomorphological Features of Pneumonia Caused by *Pneumocystis Jirovecii* in Patients with HIV Infection/AIDS

Objective – to determine the nature and severity of the pathomorphological features of pneumonia caused by *Pneumocystis jirovecii* in patients with (HIV) infection/acquired immunodeficiency syndrome (AIDS).

Materials and methods. The pathomorphological study of autopsy material of 7 cases of HIV/AIDS was conducted on the basis of the Lviv Regional Pathological Bureau and the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine of the Danylo Halytsky Lviv National Medical University. In all cases, HIV infection was diagnosed during life with serological verification. Opportunistic infections were diagnosed with suspected pneumonia caused by *Pneumocystis jirovecii* (*P. jirovecii*). Microscopic examination of the lungs was carried out with additional staining with azure-eosin and PAS-reaction. For lung damage, a semiquantitative assessment was used: 1+ for mild damage, 2+ for moderate damage, and 3+ for severe damage.

Results and discussion. Morphological diagnosis of lung damage at the macroscopic level in the presence of *pneumocystis pneumonia* in cases of HIV/AIDS does not have absolutely specific symptoms, despite subtotal or total damage and the «rubbery» consistency of poorly aerated lung tissue. Histomorphologically, lung lesions caused by *P. jirovecii* were characterised by alveolar spaces filled with pink foamy amorphous material consisting of proliferating fungi and cellular debris. Comparative microscopic evaluation of histopathological lesions showed that in lungs with mild lesions, *Pneumocystis* was located in small amounts closer to the alveolar wall, whereas in lungs with moderate and severe damage, massive accumulation of these fungi was observed in the alveolar spaces. The affected lungs revealed interstitial inflammation with moderate lymphomacrophagic infiltration, the presence of a granulomatous reaction around clusters of *P. jirovecii* with the formation of small nodules and diffuse desquamation of alveolocytes, and, in the presence of aspergillus, the appearance of purulent-necrotic foci.

Conclusions. Histological examination of lungs affected by *P. jirovecii* in patients with HIV infection/AIDS is obligatory for verify a reliable diagnosis and to determine the nature and severity of the pathomorphological features of *pneumocystis pneumonia*.

Keywords: HIV infection/AIDS, *Pneumocystis jirovecii*, pneumocystis pneumonia, lung histopathology, pulmonary complications, granuloma, granulomatous reaction.

Контактна інформація / Corresponding author

Волос Лілія Іванівна, д. мед. н., проф. кафедри патологічної анатомії та судової медицини
<https://orcid.org/0000-0002-1733-589X>
 E-mail: Liliya.volos@gmail.com

Стаття надійшла до редакції/Received 19.12.2024.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 06.02.2025.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Волос ЛІ, Столяр ГЛ. Патоморфологічні особливості пневмонії, спричиненої *Pneumocystis jirovecii*, у пацієнтів із ВІЛ-інфекцією/СНІДом. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2025;2:49-58. doi: 10.30978/TB2025-2-49.
- Volos LI, Stoliar HL. [Pathomorphological Features of Pneumonia Caused by *Pneumocystis Jirovecii* in Patients with HIV Infection/AIDS]. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2025;2:49-58. <http://doi.org/10.30978/TB2025-2-49>. Ukrainian.