

KLINIKINIAI ATVEJAI

Pneumocystis jirovecii pneumonija: sena liga nauju pavadinimu

Raimonda Matulionytė^{1,2}, Arvydas Ambrozaitis^{1,2}, Rasutė Paulauskienė², Regina Aleksionienė³

¹Vilniaus universiteto Infekcinių ligų ir mikrobiologijos klinika

²Respublikinė tuberkuliozės ir infekcinių ligų universitetinė ligoninė

³Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Pulmonologijos ir alergologijos skyrius

Raktažodžiai: *P. jirovecii*, *P. carinii*, ŽIV, AIDS, pneumonija.

Santrauka. *Pneumocystis jirovecii* (anksčiau *Pneumocystis carinii*) pneumonija ilgą laiką buvo viena dažniausių žmogaus imunodeficito virusu (ŽIV) užsikrėtusių pacientų oportunistinių pneumonijų ir gyvybei grėsmingų infekcinių komplikacijų. Pradėjus taikyti kompleksinį antiretrovirusinį gydymą, sergamumas pneumocistine pneumonija ir kitomis oportunistinėmis infekcijomis akivaizdžiai sumažėjo. Pneumocistine pneumonija serga asmenys, nežinantys apie užsikrėtimą ŽIV, ir tie, kuriems neskiriamas arba antiretrovirusinio gydymo netoleruoja, arba šis gydymas jiems neveiksmingas. Vyresnis amžius yra diagnostiką sunkinantis veiksnys: asmenims vyresniems nei 50 metų AIDS diagnozuojama vėliau ir rečiau negu jaunesniems. Ilgą laiką *Pneumocystis* buvo laikoma pirmuonimi. Per pastaruosius 20 metų įrodyta, kad tai grybelis, kuris pasižymi genetinė įvairove, yra specifinis šeimininkui, gali kolonizuoti mažo laipsnio imunodepresijos būklės asmenis ir netgi sąlygoti vaikystėje įgytos infekcijos reaktyvaciją bei sukelti „naują“ infekciją. Mikroorganizmas, sukeliantis žmogui patologiją, iki tol vadintas *P. carinii*, visai neseniai buvo pavadintas *P. jirovecii*. Straipsnyje pateikiamas klinikinis atvejis: 62 metų pacientei, iki tol nežinojusiai apie užsikrėtimą ŽIV, vėlai diagnozuota *P. jirovecii* pneumonija. Taip pat literatūros apžvalga, atspindinti pneumocistinės pneumonijos epidemiologijos aktualijas ir susijusius su sukėlėju per pastaruosius metus atradimus bei sukėlėjo pervardijimo esmę.

Įvadas

Pneumocystis jirovecii (anksčiau *P. carinii*) – oportunistinis sukėlėjas. Pneumocistinė pneumonija dažnai yra pirmoji sunki oportunistinė liga, kuria suserga žmogaus imunodeficito virusu (ŽIV) užsikrėtęs asmuo. Sunkią pneumoniją šis mikroorganizmas sukelia ir imunodepresijos būklės asmenims po organų persodinimo, ligoniams, sergantiems piktybinėmis ir jungiamojo audinio ligomis. Dėl didelių diagnostikos ir gydymo pasiekimų, ypač laiku pradėto profilaktinio gydymo ir veiksmingo kompleksinio antiretrovirusinio gydymo ŽIV užsikrėtusių asmenų sergamumas *P. jirovecii* pneumonija gerokai sumažėjo (1, 2). Nepaisant šių klinikinių intervencijų sėkmės, *P. jirovecii* pneumonija tebėra viena dažniausių ŽIV užsikrėtusių asmenų oportunistinių pneumonijų ir gyvybei grėsmingų infekcinių komplikacijų (3). Ilgą laiką *Pneumocystis* laikyta pirmuonimi. Per pastaruosius 20 metų, taikant molekulinės biologijos, imunologijos ir kitas technikas, įrodyta, kad tai grybelis, kuris pasižymi

genetine įvairove, yra specifinis šeimininkui, gali kolonizuoti mažo laipsnio imunodepresijos būklės asmenis ir ne tik sąlygoti vaikystėje įgytos infekcijos reaktyvaciją, bet ir sukelti „naują“ infekciją (4, 5). Visiškai neseniai žmonėms patologiją sukeliantis mikroorganizmas, iki tol vadintas *P. carinii*, buvo pervardytas *P. jirovecii* (6).

Straipsnyje pateikiamas klinikinis atvejis ir literatūros apžvalga, atspindinti *P. jirovecii* pneumonijos epidemiologijos aktualijas ir susijusius su sukėlėju per pastaruosius metus atradus eigą bei pervardijimo esmę.

Klinikinis atvejis

61 metų moteris, kaimo gyventoja, hospitalizuota į Respublikinę tuberkuliozės ir infekcinių ligų universitetinę ligoninę dėl karščiavimo iki 38°C temperatūros, sauso kosulio, dusulio nedidelio fizinio krūvio metu, šaltkrėčio ir prakaitavimo epizodų. Karščiavimas ir kvėpavimo sistemos simptomai pasireiškė prieš tris savaites iki hospitalizavimo, laipsniškai pro-

gresavo. Pacientė vartojo nesteroidinius priešuždegiminius preparatus.

Anamnezė: apie penkerius metus po 3–4 kartus per metus kartojasi bronchito ir karščiavimo iki 39°C temperatūros epizodai. Prieš penkerius metus pacientė gydyta Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikoje nuo alergijos (nepatikslintos) aspirinui ir ibuprofeniui. Prieš trejus metus operuotas gerybinis nosiaryklės navikas. Prieš metus sirgo pneumonija; konsultuota hematologo, atliktas kaulų čiulpų tyrimas, tačiau patologijos nerasta.

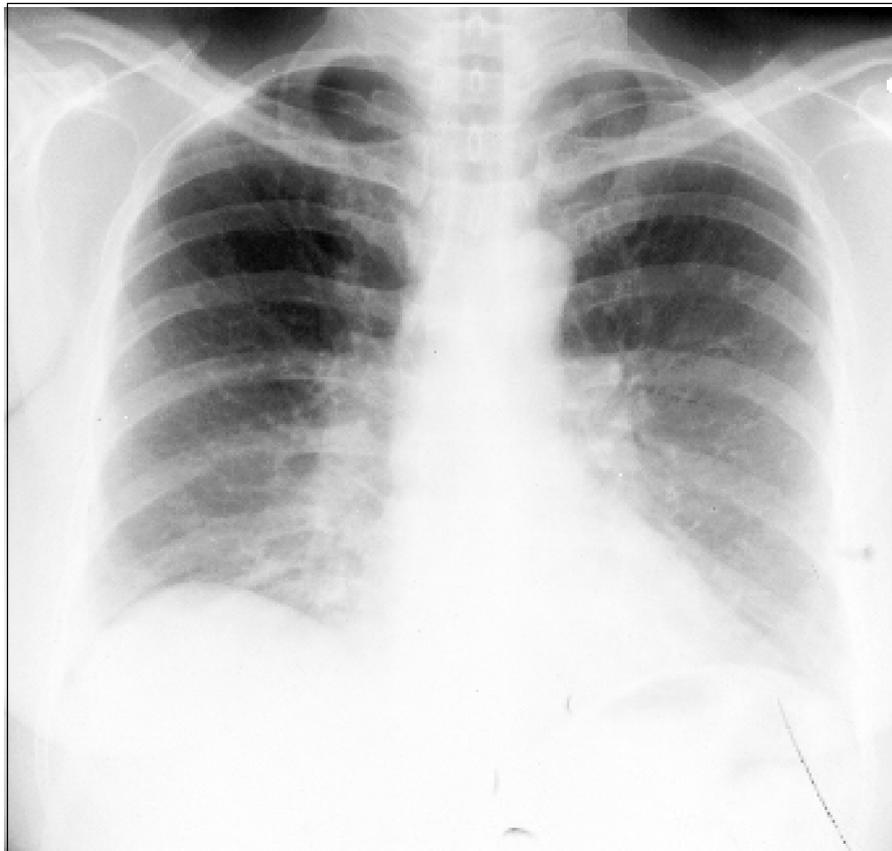
Ligoninėje objektyvaus tyrimo metu nustatyta hipertermija 38,4°C temperatūros, periferiniai limfmazgiai nepadidėję; varškės pavidalo masės ant liežuvio ir skruostų; hemodinamika stabili. Auskultuojant abiejose pusėse išklausyti drėgni karkalai; kepenys, blužnis nepadidėję. Laboratoriniai tyrimai: Hb 114 g/l, leukocitų $5,0 \times 10^9/l$, iš jų 71 proc. segmentuotų neutrofilų; ENG 70 mm/val.; CRB <8 mg/l. Kraujo dujų tyrimas rodė hipoksiją ir hipokapniją: SO_2 91,4 proc., pO_2 59,7 mmHg, pCO_2 29,6 mmHg, pH 7,3. Kepenų funkcijos rodikliai (ASAT, ALAT, GGT, ŠF) nepakitę. Krūtinės ląstos rentgenograma: paryškėjęs plaučių piešinys, paryškėjęs kraujagyslių ir intersticinis

piešinys, daugiau apatinėse dalyse („matinio stiklo“ vaizdas) (pav.).

Skirta ampicilino 8 g per parą į veną ir gentamicino 240 mg per parą bei simptominis gydymas. Po dviejų gydymo parų teigiamo klinikinio atsako nebuvo: progresavo hipertermija iki 39,5°C temperatūros, tachipnėja, dusulys, hipoksija (SO_2 88 proc., pO_2 26,9 mmHg, pCO_2 26,9 mmHg), CRB 55 mg/l, todėl trečiąją hospitalizacijos parą ligonė perkelta į trečiojo lygio Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Pulmonologijos ir alergologijos skyrių. Atliktas bronchoalveolinis lavažas (BAL); tiriant mikroskopiškai BAL skystį, patvirtinta *P. jirovecii*. Serologiniu antikūnų tyrimu patvirtinta ŽIV-1 infekcija. Imunologiniai tyrimai: CD4 ląstelių sk. $4/mm^3$, CD8 – $35/mm^3$, CD4/CD8 0,11.

Nustatyta diagnozė: ŽIV infekcija, C3 stadija. *P. jirovecii* pneumonija. Ūminis kvėpavimo nepakankumas. Burnos ir stemplės kandidozė.

Gydymas. Skirta biseptolio (sulfametoksazolio 800 mg ir trimetoprino 160 mg) dvi tabletės keturis kartus per parą, geriamojo flukonazolio 100 mg per parą, antivirusinis gydymas kombiviru ir indinaviru, simptominis gydymas.



Pav. Krūtinės ląstos rentgenograma

Gydymo eigoje ligonės būklė žymiai pagerėjo: sumažėjo dusulys, pagerėjo fizinio krūvio tolerancija bei kraujo dujų rodikliai (pO_2 66,3 mmHg, SO_2 93,5 proc.), teigiama dinamika krūtinės ląstos rentgenogramose (padidėjo plaučių oringumas, ypač viršutinėje dalyse, normalizavosi įprastas plaučių piešinys, išskyrus apatines plaučių dalis, kur išliko paryškėjęs piešinys). Ligonė išrašyta į namus vienuoliktą hospitalizacijos dieną. Gydymui tęsti skirta biseptolio dvi tabletės tris kartus per parą iki 21 gydymo paros, vėliau viena tabletė kartą per parą bei antivirusinis gydymas.

Diskusija ir literatūros apžvalga

AIDS epidemijos pradžioje sergamumas pneumocistine pneumonija labai kito. Iki tol buvusi reta liga, ji greitai tapo žymiai dažniau registruojama, o vėliau – pagrindine AIDS oportunistine infekcija ŽIV užsikrėtusiems pacientams. Pradėjus taikyti antivirusinį gydymą, sergamumas pneumocistine pneumonija ir kitomis oportunistinėmis infekcijomis akivaizdžiai sumažėjo. Europoje atliktas tyrimas, į kurį įtraukta daugiau kaip 8500 ŽIV užsikrėtusių pacientų. Nustatytas ryškus sergamumo AIDS oportunistinėmis infekcijomis sumažėjimas palyginus laikotarpius iki ir po antivirusinio gydymo taikymo pradžios (1994–1998) (7). Sergamumas pneumocistine pneumonija sumažėjo nuo 4,9 iki 0,3 atvejų 100 pacientų per metus (8). Panašius duomenis pateikia ir Šiaurės Amerikos tyrėjai (9). Nepaisant šių teigiamų epidemiologijos poslinkių, pneumocistine pneumonija išlieka dažniausiai registruojama AIDS oportunistine infekcija JAV ir Vakarų Europoje (10). Rytų Europoje pneumocistine pneumonija ŽIV pacientams pasireiškia kur kas rečiau ir sudaro 5,5 proc. visų kvėpavimo sistemos oportunistinių ligų, tarp kurių pirmoji vieta tenka tuberkulozei (20,4 proc.) (11).

Pneumocistine pneumonija serga asmenys, nežinantys apie užsikrėtimą ŽIV, ir tie, kuriems neskiriamas antivirusinis gydymas arba jo netoleruoja, arba šis gydymas neveiksmingas (9, 12, 13). Gerėjant ŽIV užsikrėtusių pacientų gydymo galimybėms ir mažėjant sergančiųjų oportunistinėmis infekcijomis skaičiui, pacientų, nežinančių apie užsikrėtimą ŽIV ir apie šią infekciją sužinančių vėlai, jau sergančių AIDS, nemažėja (14). Reiškinių priežastys įvairios: baimė, situacijos neigimas; žinių apie šiuolaikinio ŽIV infekcijos gydymo veiksmingumą stoka; baimė, kad gydytojai neišsaugos paslapties; įsitikinimas, kad paties paciento, sergančio ŽIV, lytiniai santykiai yra santykinai saugūs; sveikatos priežiūros garantijų neturėjimas; tam tikri įpročiai, pvz., intraveninių narkotikų vartojimas ir kitos socialinės problemos (15, 16). Dėsnina, kad apie užsikrėtimą ŽIV nežinantiems asme-

nims liga diagnozuojama vėliau ir ji esti sunkesnė negu apie užsikrėtimą ŽIV žinantiems pacientams (14). Amžius – tai dar vienas diagnostiką sunkinantis veiksnys, pastebėta, kad asmenims vyresniems nei 50 metų ŽIV infekcija diagnozuojama vėliau ir rečiau nei jaunesniems (17).

Pateiktas klinikinis pavyzdys iliustruoja diagnostikos problemas, kurių atsirado ligonę gydžiusiems gydytojams netgi esant pneumocistinei pneumonijai būdingai klinikai. Pacientę tyrusių specialistų skaičius rodo diferencinės diagnostikos problemas. Hipoksijos rodikliai rodo užleistos pneumonijos procesą, o AIDS stadijai būdingos oportunistinės infekcijos (*P. jirovecii* pneumonija, stemplės kandidozė) bei kritiniai imunologinių tyrimų rodmenys – sunkią imunodepresijos būklę.

Kas gi yra Pneumocystis? Pirmą kartą žmogui patologiją sukėlusį *Pneumocystis* mikroorganizmą aprašė Chagas 1909 m., klaidingai sukėlėją palaikęs *Trypanosoma cruzi*. Kiek vėliau sukėlėją pelės plaučiuose nustatė A. Carinii. Tik po keleto metų P. Delanoe nustatė, kad tai nauja rūšis, pasižyminti tropizmu tik plaučiams, ir pavadino *Pneumocystis carinii*. Pakankamai ilgai mikroorganizmas laikytas pirmuonimi. Tai lėmė jo morfologinės ypatybės ir grybeliams būdingų morfologinių savybių nebuvimas bei tas faktas, kad sukėlėjo neveikia priešgrybeliniai vaistai. 1988 m. DNR sekos analize įrodyta, kad *Pneumocystis* yra grybelis. Be to, papildoma DNR analize įrodyta, kad skirtingose žinduolių rūšyse randamas *Pneumocystis* mikroorganizmas yra skirtingas (4). Jam būdingas griežtas rūšinis specifiškumas, pvz., neįmanoma užkrėsti pelės iš žiurkės išskirtu sukėlėju, tačiau iš vienos žiurkės plaučių išskirtu *Pneumocystis* užkrėtus kitą žiurkę, ši susergera sunkia pneumonija (18).

Kaip randasi infekcija žmogui? Ilgai vyravo nuomonė, kad *Pneumocystis* įgyjamas vaikystėje ir išlieka suaugusiojo plaučiuose latentinės fazės. Įgytos ar įgimtos imunodepresijos būklės sąlygomis sukėlėjas pradeda daugintis ir sukelia pneumoniją. Antikūnų prieš *Pneumocystis* nustatymas daugumai sveikų vaikų ir ligos ryšys su imunodepresijos būkle palaiko šią „latencijos“ hipotezę. Šiai hipotezei prieštarauja tai, kad *Pneumocystis* nerandama sveikų žmonių plaučiuose (19). Tyrimais įrodyta, kad normalios imuninės būklės žmonės užsikrečia *Pneumocystis*, bet imuninė sistema mikroorganizmą greitai pašalina iš organizmo (20). „Naujos“ infekcijos modelį palaiko besikartojančia pneumocistozė sergančiųjų tyrimas, kuriuo nustatyta, kad kiekvienas epizodas buvo susijęs su skirtingo genotipo *Pneumocystis* (21). Naujos infekcijos prielaidą pagrindžia ir tai, kad *Pneumocystis* alelių variantų struktūra susijusi daugiau su diagnozės

nustatymo, o ne žmogaus gimimo vieta (22). Pneumocistozei gydyti skiriamų sulfonamidų (sulfametoksazolis, dapsonas ir kt.) fermentas-taikinys yra dihidropteroato sintetazė (DHPS). Daugelio tyrimų įrodytas ryšys tarp profilaktikai vartotų sulfonamidų ir *Pneumocystis* DHPS geno mutacijų (23–25). Šios mutacijos taip pat susijusios su geografine lokalizacija ir gali atsitiktinai būti nustatomos *Pneumocystis*, išskirtiems iš pacientų, kurie nėra vartoję sulfonamidų. Tai patvirtina apie užsikrėtimą mikroorganizmu nuo žmogaus žmogui arba iš aplinkos (22, 26).

Kolonizacija ir žmogaus-infekcijos šaltinio vaidmuo epidemiologijoje. *Pneumocystis* DNR nustatymui žmogaus kvėpavimo takų sekretuose (bronchų alveolinis lavažas, skrepliai, nosiaryklės nuoplovos) dabar naudojama nuolat didėjančio jautrumo polimerazės grandininė reakcija. Taip galima nustatyti labai mažus sukėlėjo kiekius žmonėms, kuriems nėra klinikinių pneumocistinės infekcijos simptomų. Molekuliniiais tyrimais įrodyta, kad *Pneumocystis* plaučiuose laikinai gali nešioti sveiki žmonės po artimo kontakto su sergančiais pneumocistine infekcija (20, 26); mažo laipsnio imunodepresijos būklės (sukeltos ŽIV, piktybinių ligų) (27, 28); normalios imuninės būklės žmonės, kuriems nustatyta pirminė plaučių patologija (29, 30); ilgą laiką vartojantys gliukokortikoidus nuo piktybinių ar jungiamojo audinio ligų (30, 31); nėščiosios (32). Klinikinė *Pneumocystis* nešiojimo reikšmė kol kas neiširta. Tačiau kolonizacija gali būti reikšminga dėl keleto priežasčių: atsiranda kolonizacijos perėjimo į simptominę formą pavojus; nešiotojai sukėlėją gali perduoti infekcijai imliems imunodepresijos būklės asmenims; latentinė infekcija gali sąlygoti plaučiams žalingą uždegimą (20, 26, 33–35). Nors tyrimų duomenys rodo didžiausią tikimybę, kad infekcija perduodama oro lašeliniu būdu, pneumocistine pneumonija sergančiųjų izoliacija dabar nerekomenduojama (36).

Kodėl pakeistas P. carinii pavadinimas? 1994 m., susikaupus pakankamai molekulinės biologijos duomenų, kuriais įrodyta iš skirtingų šeimininkų rūšių iš-

skirtų *Pneumocystis* genetinė įvairovė, bei *Pneumocystis* rūšinį specifiškumą atspindinčių kryžminių infekcijų tyrimų duomenų (18), nutarta laikinai pakeisti *Pneumocystis carinii* pavadinimą vadovaujantis trinominė sistema. Žmogui infekciją sukeliantis mikroorganizmas buvo pavadintas *Pneumocystis carinii* f. sp. *hominis*; žiurkėms – *Pneumocystis carinii* f. sp. *carinii*. Nuo 1999 m. nutarus taikyti binominę sistemą, žmogui patologiją sukeliantis mikroorganizmas pavadintas *Pneumocystis jirovecii*. Sukėlėjas taip pavadintas vieno pirmųjų šios infekcijos žmogui tyrėjų Čekijos parazitologo Otto Jirovec garbei. Šiuo pavadinimu pripažįstamas ne tik *Pneumocystis* rūšinis specifiškumas įvairių žinduolių rūšių šeimininkams, bet ir ryškūs skirtingų *Pneumocystis* rūšių genetiniai skirtumai. Daroma prielaida, kad *Pneumocystis* – obligatinis mikroorganizmas, galintis vystytis tik tam tikros rūšies šeimininko organizme. Abejonių kelia tai, kad *P. jirovecii* DNR aptinkama grybelių sporose iš oro bei vandens ėminių (37). Kadangi aplinkoje aptinkami *P. jirovecii* kiekiai labai nedideli, mokslininkai linkę manyti, kad šios „laisvos formos“ gali būti į aplinką išskirtos žmogaus (6).

Literatūroje griežtai kritikuojamas *Pneumocystis* pavadinimo keitimą įtvirtinęs Tarptautinis botanikos nomenklatūros kodeksas (38), tačiau *Pneumocystis carinii* dabar vartojamas tik apibūdinant žiurkių infekciją. Pneumonijos klinikinį sindromą žmogui ir kitiems žinduoliams apibūdinantis akronimas „PCP“ vartojamas toliau, tačiau dabar jis reiškia *Pneumocystis Pneumonia*.

Apibendrinus galima teigti, kad pneumocistinė pneumonija tebėra viena pagrindinių imunodepresinės būklės žmonių oportunistinių infekcijų. Beveik šimtmetį *P. carinii* laikytas vieningu taksonominiu vienetu, tačiau pastarųjų metų tyrimais įrodyta, kad tai heterogeninė grupė, praėjusi ilgą genetinio ir funkcinio prisitaikymo prie kiekvienos žinduolių rūšies procesą. Patvirtinta, kad žmogaus pneumocistozė – antroponozė sukeliamą *P. jirovecii*.

***Pneumocystis jirovecii* pneumonia: an old disease with a new name**

Raimonda Matulionytė^{1,2}, Arvydas Ambrozaitis^{1,2}, Rasutė Paulauskienė², Regina Aleksionienė³

¹*Clinic of Infectious Diseases and Microbiology, Vilnius University,*

²*National Tuberculosis and Infectious Diseases Hospital,*

³*Department of Pulmonology and Allergology, Clinics of Santariškės, Vilnius University Hospital, Lithuania*

Key words: *Pneumocystis jirovecii*, *Pneumocystis carinii*, HIV, AIDS, pneumonia.

Summary. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia has historically been one of the most common opportunistic

pneumonias and life-threatening infectious complications in HIV-infected patients. After the introduction of combination antiretroviral therapy, the incidence of *Pneumocystis* pneumonia and other opportunistic infections has decreased dramatically. Nowadays *Pneumocystis* pneumonia still occurs in patients unaware of their HIV status, in those not receiving combination antiretroviral therapy, or in those in whom it is ineffective due to resistance. Age factor is the diagnosis delaying one: patients aged more than 50 years are diagnosed with AIDS later than younger persons. *Pneumocystis* was thought to be a species of protozoa. Over the last 20 years, *Pneumocystis* has been shown to be a fungus, to be genetically diverse, host species specific, to colonize individuals with minor immunosuppression, and to cause clinical disease by “new” infection in addition to reactivation of latent childhood-acquired infection. Recently, the microorganism *Pneumocystis carinii* causing disease in humans has been renamed to *Pneumocystis jirovecii*. This article presents a clinical case of late diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in a 62-year-old patient unaware of her HIV status and a review of literature reflecting epidemiological issues of *Pneumocystis jirovecii* and latest discoveries related to *Pneumocystis* as well as the rationale for renaming it.

Correspondence to R. Matulionytė, Clinic of Infectious Diseases and Microbiology, Vilnius University, Birutės 1, 08117 Vilnius. E-mail: raimonda@infek.elnet.lt

Literatūra

- Kovacs JA, Masur H. Prophylaxis against opportunistic infections in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2000;342:1416-29.
- Matulionytė R, Ambrozaitis A, Žagminas K. Kombinuotos antiretrovirusinės terapijos įtaka ŽIV užsikrėtusių pacientų sergamumui *Pneumocystis carinii* pneumonija ir jos išėjimams. (Impact of combination antiretroviral therapy on frequency and outcome of HIV-related *Pneumocystis carinii* pneumonia.) *Medicinos teorija ir praktika* 2001;4:211-5.
- Matulionytė R, Ambrozaitis A. ŽIV užsikrėtusių pacientų visuomenėje įgytos pneumonijos ypatumai. (Community-acquired pneumonia etiology features in HIV-infected patients.) *Laboratorinė medicina* 2002;4:314-9.
- Stringer JR. *Pneumocystis carinii*: what is it, exactly? *Clin Microbiol Rev* 1996;9:489-98.
- Miller R, Huang L. *Pneumocystis jirovecii* infection. *Thorax* 2004;59:731-3.
- Stringer JR, Beard CB, Miller RF, Wakefield AE. A new name (*Pneumocystis jirovecii*) for pneumocystosis from humans. *Emerg Infect Dis* 2002;8:891-6.
- Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, Pradier C, Antunes F, Mulcahy F, et al. AIDS across Europe, 1994–98: the EuroSIDA study. *Lancet* 2000;356:291-6.
- Weverling GJ, Mocroft A, Ledergerber B, Kirk O, Gonzales-Lahoz J, d’Arminio Monforte A, et al. Discontinuation of *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis after start of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. EuroSIDA Study Group. *Lancet* 1999;353:1293-8.
- Detels R, Tarwater P, Phair JP, Margolick J, Riddler SA, Munoz A. Effectiveness of potent antiretroviral therapies on the incidence of opportunistic infections before and after AIDS diagnosis. *AIDS* 2001;356:291-6.
- Morris A, Lundgren JD, Masur H, Walzer PD, Hanson DL, Frederic T, et al. Current epidemiology of *Pneumocystis* pneumonia. *Emerg Infect Dis* 2004;10:1713-20.
- Serraino D, Puro V, Boumis E, Angeletti C, Girardi E, Petrosillo N, Ippolito G. Epidemiological aspects of major opportunistic infections of the respiratory tract in persons with AIDS: Europe, 1993–2000. *AIDS* 2003;17: 2109-16.
- Matulionytė R. *Pneumocystis carinii* pneumonija: dažniausia ir aktyviausia oportunistinė AIDS infekcija. (*Pneumocystis carinii* pneumonia: the most common AIDS-defining opportunistic infection.) *Medicinos teorija ir praktika* 2002;4:314-9.
- Wazir JF, Ansari NA. *Pneumocystis carinii* infection. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128:1023-7.
- Matulionytė R, Ambrozaitis A, Žagminas K. Apie užsikrėtimą ŽIV nežinančių pacientų *Pneumocystis carinii* pneumonijos diagnostikos ypatumai ir išėjitys. (Diagnostical characteristics and outcome of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients unaware of their HIV status.) *Laboratorinė medicina* 2004; 4:12-6.
- Schwarzc SK, Katz MH, Hirozawa A, Gurly J, Lemp GF. Prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia: who are we missing? *AIDS* 1997;11:1263-8.
- Moore RD, Stanton MN, Gopalan R, Chaisson RE. Racial differences in the use of drug therapy for HIV disease in an urban community. *N Engl J Med* 1994;330:763-8.
- AIDS among persons aged greater than or equal to 50 years. United States, 1991–1996. *MMWR* 1998;47:21-7.
- Demanche C, Berthelemy M, Petit T, Polack B, Wakefield A, Dei-Cas E, Guillot J. Phylogeny of *Pneumocystis carinii* from 18 primate species confirms host specificity and suggests coevolution. *J Clin Microbiol* 2001;39:2126-33.
- Wakefield AE, Pixley FJ, Banerji S, Sinclair K, Miller ER, Moxon ER, Hopkin JM. Detection of *Pneumocystis carinii* with DNA amplification. *Lancet* 1990;336:451-3.
- Miller RF, Ambrose HE, Wakefield AE. *Pneumocystis carinii* f. sp. *hominis* DNA in immunocompetent health care workers in contact with patients with *P. carinii* pneumonia. *J Clin Microbiol* 2001;39:3877-82.
- Keely SP, Stringer JR, Baughman RP, Linke MJ, Walzer PD, Smulian AG. Genetic variation among *Pneumocystis carinii* in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis* 1995;172:595-8.
- Beard CB, Carter JL, Keely SP, Huang L, Pieniazek NJ, Moura INS, et al. Genetic variation in *Pneumocystis carinii* isolates from different geographic regions: implications for transmission. *Emerg Infect Dis* 2000;6:265-72.
- Iliades P, Meshnick SR, Macreadie IG. Mutations in the *Pneumocystis jirovecii* DHPS gene confer cross-resistance to sulfa drugs. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:741-8.
- Kazanjan P, Armstrong W, Hossler PA, Burman W, Richard-

- son J, Lee CH, et al. *Pneumocystis carinii* mutations are associated with duration of sulfa or sulfone prophylaxis exposure in AIDS patients. *J Infect Dis* 2000;182:551-7.
25. Patel N, Koziel H. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in adult patients with AIDS: treatment strategies and emerging challenges to antimicrobial therapy. *Treat Respir Med* 2004;3:381-97.
26. Medrano FJ, Montes-Cano M, Conde M, de la Horra C, Respaldiza N, Gasch A, et al. *Pneumocystis jirovecii* in general population. *Emerg Infect Dis* 2005;11:245-50.
27. Morris A, Kingley LA, Groner G, Lebedeva IP, Beard CB, Norris KA. Prevalence and clinical predictors of *Pneumocystis* colonization among HIV-infected men. *AIDS* 2004;18:793-8.
28. Leigh TR, Kangro HO, Gazzard BG, Jeffries DJ, Collins JV. DNA amplification by the polymerase chain reaction to detect sub-clinical *Pneumocystis carinii* colonization in HIV-positive and HIV-negative male homosexuals with and without respiratory symptoms. *Respir Med* 1993;87:525-9.
29. Armbruster C, Hassl A, Kriwanek S. *Pneumocystis carinii* colonization in the absence of immunization. *Scand J Infect Dis* 1997;29:591-3.
30. Maskell NA, Waine DJ, Lindley A, Pepperell JCT, Wakefield AE, Miller RF. Asymptomatic carriage of *Pneumocystis jirovecii* in subjects undergoing bronchoscopy: a prospective study. *Thorax* 2003;58:594-7.
31. Helweg-Larsen J, Jensen JS, Dohn B, Benfield TL, Lundgren B. Detection of *Pneumocystis* DNA in samples from patients suspected of bacterial pneumonia – a case-control study. *BMC Infect Dis* 2002;2:28-33.
32. Vargas SL, Ponce CA, Sanchez CA, Ulloa AV, Bustamante R, Juarez G. Pregnancy and asymptomatic carriage of *Pneumocystis jirovecii*. *Emerg Infect Dis* 2003;9:605-6.
33. Totet A, Duwat H, Magois E, Jounieaux V, Roux P, Raccourt C, Nevez G. Similar genotypes of *Pneumocystis jirovecii* in different forms of *Pneumocystis* infection. *Microbiology* 2004;150:1173-78.
34. Dumoulin A, Mazars E, Seguy N, Gargallo-Viola D, Vargas S, Cailliez JC, et al. Transmission of *Pneumocystis carinii* disease from immunocompetent contacts of infected host to susceptible hosts. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:671-8.
35. Rabodonirina M, Vanhems P, Couray-Targe S, Gilibert RP, Ganne C, Nizard N, et al. Molecular evidence of interhuman transmission of *Pneumocystis* pneumonia among renal transplant recipients hospitalized with HIV-infected patients. *Emerg Infect Dis* 2004;10:1766-73.
36. Thomas CF, Limper AH. *Pneumocystis* pneumonia. *N Engl J Med* 2004;350:2487-98.
37. Wakefield AE. DNA sequences identical to *Pneumocystis carinii* f. sp. *carinii* and *Pneumocystis carinii* f. sp. *hominis* in samples of air spora. *J Clin Microbiol* 1996;34:1754-9.
38. Gigliotti F. *Pneumocystis carinii*: has the name really been changed? *Clin Infect Dis* 2005;41:1752-5.

Straipsnis gautas 2006 02 27, priimtas 2006 07 10
Received 27 February 2006, accepted 10 July 2006