

МОРФОЛОГІЧНА ДІАГНОСТИКА ІНФЕКЦІЙНИХ УРАЖЕНЬ СЕРЕД ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ З ПАТОЛОГІЄЮ ОРГАНІВ ГРУДНОЇ ПОРОЖНИНИ

©І. В. Ліскіна, О. О. Мельник, Л. М. Загаба, С. Д. Кузовкова, О. Л. Мельник

Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», Київ

РЕЗЮМЕ. ВІЛ-інфекція приводить до постійного зростання кількості осіб із опортуністичними захворюваннями та летальності від них. Частота розвитку захворювань органів дихання – більше 60 %, при цьому найчастіше діагностується туберкульоз. Діагностичні можливості стосовно опортуністичних хвороб залишаються обмеженими. Окрім того, наразі більш ніж у 50 % пацієнтів має місце поєднання різних вторинних захворювань, що призводить до зростання тяжкості їх перебігу, проблем діагностики та лікування.

Мета – встановити діагностичну ефективність комплексного застосування різних методів гістологічного дослідження для верифікації етіології інфекційних уражень органів грудної порожнини на тлі ВІЛ-інфекції.

Матеріал і методи. Групу дослідження склав 31 випадок вторинних інфекційних уражень органів грудної порожнини у ВІЛ-інфікованих хворих. Перш за все проводили традиційне гістологічне дослідження. Додатково застосовували гістохімічні методики: Ціль – Нільсен, флуоресцентний метод, метод Гоморі – Гроккота та ШИК-реакцію з альціановим синім, а також імуногістохімічне дослідження для виявлення мікобактеріальних антигенів з двома поліклональними антитілами до *M. tuberculosis*.

Результати. За результатами комплексного гістологічного дослідження діагностовано 15 (48,4 %) випадків туберкульозного процесу. Зіставлення попереднього та заключного клінічних діагнозів усіх випадків нашого дослідження показало, що лише у 3 випадках (9,7 %) отримано підтвердження попереднього клінічного діагнозу, у 9 випадках (29,0 %) клінічний діагноз був уточнений та у 12 випадках (38,7 %) встановлено діагноз. Ще в 5 випадках (16,1 %) попередній клінічний діагноз виявився хибним та був змінений. І лише у 2 (6,5 %) випадках остаточний діагноз не було встановлено. Таким чином, в 25 випадках (80,6 %) встановлено розвиток грибової інфекції та у 15 випадках (48,4 %) діагностовано туберкульоз. Загалом у 16 (51,6 %) випадках виявлено асоціацію різних вторинних інфекцій.

Висновок. При проведенні морфологічної діагностики у ВІЛ-інфікованих пацієнтів із вторинними інфекційними ураженнями органів грудної порожнини доцільно застосовувати низку спеціальних гістохімічних методів дослідження уражених тканин. У 67,7 % випадків при розширеному морфологічному дослідженні початковий патогістологічний висновок був уточнений або повністю змінений. Загальна ефективність комплексного морфологічного дослідження склала 93,5 %.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ВІЛ-інфекція; туберкульоз; опортуністичні захворювання; гістологічне дослідження; діагностика.

Вступ. ВІЛ-інфекція залишається однією з найактуальніших соціальних, епідеміологічних та медичних проблем ХХІ століття, причому вона пов'язана з постійно зростаючою кількістю ВІЛ-інфікованих осіб із вторинними (опортуністичними) захворюваннями та зростанням летальності від них [1, 2]. Опортуністичні захворювання при ВІЛ-інфекції – це досить своєрідна група хвороб, які відрізняються за низкою властивостей (частотою розвитку, клінічним перебігом, терапевтичними заходами) від інфекцій, які розвиваються при інших імунодефіцитних станах [3]. Відомо, що з прогресуванням імунодефіциту у ВІЛ-інфікованих пацієнтів спостерігається розвиток вторинних захворювань різної етіології та локалізації. При цьому частота виникнення хвороб органів дихання, зокрема нижніх дихальних шляхів, зростає із поглибленням рівня імунодефіциту – більше 60 % [4, 5]. Згідно з даними літератури, у 25–60 % ВІЛ-позитивних хворих уражаються саме легені. Найчастіше з опортуністичних захворювань органів дихання діагностують туберкульоз (ТБ) (до 66,5 %),

що може з'явитися на будь-якій стадії ВІЛ-інфекції і при будь-якій кількості CD⁴⁺-лімфоцитів [6].

Відомо, що при ВІЛ-інфекції основною клітиною-мішенню є лімфоцит (зокрема, Т-хелперна ланка імунного захисту), із прогресуванням захворювання кількість лімфоцитів прогресивно зменшується, що, в свою чергу, призводить до зниження рівня CD4-клітин. У термінальних стадіях хвороби (стадія СНІДу) імунні сили організму не можуть чинити опір навіть маловірулентним, умовно патогенним мікроорганізмам, і розвиток опортуністичних інфекцій, зокрема грибової, які зазвичай не розвиваються в здоровому організмі, може призводити до летальних наслідків [1, 2, 7, 8].

Терміни розвитку різних опортуністичних захворювань тісно пов'язані зі ступенем тяжкості імунодефіциту: більшості з них притаманна певна черговість. Найпершим клінічним показником прогресування імунодефіциту вважають кандидоз слизових оболонок аж до ураження стравоходу та кишечника при поглибленні імунодефіциту. Далі характерний розвиток бактеріальних пнев-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення моній, ТБ легень, герпетичні враження. При на-ростанні порушень імунної системи часто розви-ваються локальна саркома Капоші (СК), лімфоми, пневмоцистна пневмонія (ПП), тяжкі грибкові ін-фекції, позалегеновий та генералізований ТБ. По-тім зазвичай виникають рецидиви ПП, СК, крипто-коковий менінгіт, токсоплазмозний енцефаліт, цитомегаловірусна інфекція, атипові мікобактері-ози. Це далеко не весь спектр вторинних хвороб, які можуть розвинути у ВІЛ-інфікованих на тлі прогресування імунodefіциту. Окрім того, наразі більш аніж у 50 % пацієнтів має місце поєднання різних вторинних захворювань, що призводить до зростання тяжкості їх перебігу, проблем діа-гностики та лікування. Спостерігається також зро-стання резистентності багатьох опортуністичних збудників до наявних медикаментів [3].

Залежно від виду збудника, ВІЛ-асоційовані інфекції поділяють на декілька груп: протозойні (паразитарні), бактеріальні (ТБ, нетуберкульозні мікобактеріози, бактеріальна неспецифічна мікро-флора), грибкові (криптококоз, криптоспорідіоз, пневмоцитоз, кандидоз, аспергильоз), вірусні (ци-томегаловірус) і поєднані (мікст) інфекції [2, 3, 9].

Згідно з опублікованими даними російських досліджень, останніми роками основними вторин-ними захворюваннями у хворих із встановленим діагнозом СПІДу є ТБ (його частка складає більше 60 %), ПП (5,6 %), кандидоз стравоходу і внутрішніх органів (7 %), маніфестна ЦМВІ (більше 1,5 %), це-ребральний токсоплазмоз (1,5 %), лімфопроліфе-ративні захворювання (більше 1,5 %), рецидивні бактеріальні пневмонії (близько 2 %). Значну пито-му вагу складає синдром виснаження, обумовле-ний впливом ВІЛ (8 %) [3].

Навіть через 35 років з початку епідемії ВІЛ-інфекції діагностичні можливості стосовно опор-туністичних уражень залишаються обмеженими через відсутність патогномонічних клінічних симптомів і надійних лабораторних критеріїв [3, 10]. Рутинні серологічні методи на практиці мало-придатні, що зазвичай обумовлено вираженням імунodefіцитом у таких осіб [10]. Зокрема, вияви-ти самі структури гриба в зрізах тканин при тради-ційному гістологічному дослідженні далеко не за-вжди буває просто, тому на практиці часто вико-ристовують додаткові специфічні гістологічні методики [1, 10, 11]. Відомо, що й морфологічні прояви туберкульозної інфекції при ВІЛ-інфекції втрачають типові риси, інколи сам процес харак-теризується швидкопрогресуючим перебігом. Го-строта і швидкість розвитку ТБ можуть нагадувати перебіг неспецифічної бактеріальної інфекції. Окрім того, при глибокому імунodefіциті перебіг туберкульозної інфекції часто супроводжується розвитком інших вторинних захворювань, які мас-

кують клінічну картину ТБ і ще більше ускладню-ють діагностику [3].

Як було встановлено при автопсійних дослі-дженнях, макроскопічно картина при грибковій інфекції найчастіше малоспецифічна, іноді візу-ально подібна з ураженнями, викликаними міко-бактеріями туберкульозу (МБТ) [1]. Подібні мак-роскопічні зміни спостерігаються і при мікобacte-ріозах. Клінічні симптоми при мікобактеріозах, хоча й досить характерні для захворювання, про-те не патогномонічні. Рядом авторів відзначено, що лихоманка і втрата ваги виникають задовго до бактеріємії. Зміни, що виявляються при лабора-торних та інструментальних дослідженнях паці-єнтів з мікобактеріальною інфекцією, також до-сить неспецифічні. Однак зазначають, що, на від-міну від ТБ, для мікобактеріальної інфекції не характерно ураження серозних оболонок і ЦНС. Мікроскопічна картина при мікобактеріозах часто потребує диференціювання з хронічним запаль-ним процесом із макрофагальною реакцією, гра-нульоматозними захворюваннями, метастазами світлоклітинного раку. Саме тому при підозрі на ТБ або мікобактеріозі принципове значення має комплексне дослідження біопсійного або опера-ційного матеріалу з обов'язковим проведенням гістобактеріоскопії з фарбуванням зразків ткани-ни за Ціль – Нільсеном (Ц-Н). При мікобактеріозах гістобактеріоскопічно кислотостійкі бактерії (КСБ) зазвичай виявляють локалізованими в цитоплаз-мі макрофагів у величезній кількості, що не під-дається обрахунку. При ТБ КСБ частіше локалізо-вані в цитоплазмі нейтрофільних лейкоцитів або дифузно розміщуються в казеозно-некротичних масах, і кількість їх значно менша, порівняно з КСБ при мікобактеріозі [2, 3].

Отже, діагностика вторинних інфекцій на тлі ВІЛ-СНІДу є вкрай актуальним завданням сього-дення.

Мета – встановити діагностичну ефектив-ність комплексного застосування різних методів гістологічного дослідження для верифікації етіо-логії інфекційних уражень органів грудної порож-нини на тлі ВІЛ-інфекції.

Матеріал і методи дослідження. У групу до-слідження увійшов 31 випадок вторинного інфек-ційного ураження органів грудної порожнини ВІЛ-інфікованих хворих, госпіталізованих у кліні-ку ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмо-нології імені Ф. Г. Яновського НАМН України». Се-ред них було 27 випадків різної патології легень, 2 випадки уражень плеври, 1 випадок лімфадено-патії та 1 випадок поєданого ураження легень і лімфатичних вузлів. У всіх цих випадках хворим були виконані малоінвазивні діагностичні проце-дури із біопсією уражених тканин або великі опе-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення ративні втручання. У низці випадків досліджували матеріал автопсії. В усіх спостереженнях перш за все проводили традиційне гістологічне дослідження із забарвленням зразків тканини гематоксилином і еозином [12]. За клінічної підозри або при наявності ознак гранульоматозного запального процесу при традиційному гістологічному дослідженні додатково застосовували гістохімічні методи виявлення КСБ у тканинах за Ц-Н та флуоресцентним методом (Tb-fluor) (по 21 випадку) [13, 14]. При підозрі на наявність грибкової інфекції проводили гістологічну ідентифікацію збудника із застосуванням методу Гоморі – Гроккота за протоколом, а за необхідності, для виявлення гістоплазми, етап окиснення в йодній кислоті було подовжено до 60 хвилин при температурі 56–60° С (загалом 30 випадків) [15–17]. Також була застосована ШИК-реакція з альціановим синім, яка дозволяє більш чітко виявляти капсулу клітин деяких видів грибів, яка складається із гетерополісахаридів та набуває специфічного забарвлення (29 випадків) [15, 17]. Додатково проведено імуногістохімічне дослідження для виявлення мікобактеріальних антигенів у тканинах із використанням поліклонального антитіла до *M. Tuberculosis* (ІГХ) (PA1-7231, виробництва ThermoScientific, США, робоче розведення 1:2000, з системою візуалізації UltraVision Quanto) та поліклонального антитіла до *M. tuberculosis* з флуоресцентною міткою (FITC) (PA1-73134, виробництва ThermoScientific, США, робоче розведення 1:25 (по 19 випадків) [18].

Мікроскопічне дослідження проводили на мікроскопах Olympus BX51 з флуоресцентною приставкою Olympus U-RFL-T у діапазоні довжини хвилі збуджуючого світла 461–489 нм і випромінюючого світла 497–532,5 нм та Olympus BX41,

робочі збільшення $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$, $\times 1000$. Статистичну обробку даних виконували за допомогою ліцензійних програмних продуктів, що входять у пакет Microsoft Office Professional 2000 (Excel).

Результати й обговорення. На момент госпіталізації ВІЛ-інфікованих пацієнтів, у яких в стаціонарі з діагностичною метою було отримано біоматеріал для гістологічного дослідження, встановлені такі **попередні** клінічні діагнози: різні форми ТБ легень – 9 випадків (29,0 %), двобічні вогнищеві зміни у легенях – 4 випадки (12,9 %), утворення в легенях – 4 випадки (12,9 %), дисемінований процес нез'ясованого генезу – 5 випадків (16,1 %), ПП – 5 випадків (16,1 %) та в 4-х випадках (12,9 %) діагностовано інші захворювання органів дихання. Тобто, щонайменше у 13 випадках (41,9 %) за клініко-лабораторними та рентгенологічними даними етіологія процесу була невідомою.

У результаті традиційного гістологічного дослідження були отримані такі патогістологічні висновки: різні форми ТБ легень – 9 випадків (29,0 %), ПП – 8 випадків (25,8 %), генералізований криптококоз – 3 випадки (9,7 %) та в 1 випадку (3,2 %) було діагностовано інвазивний аспергілез. У 3 випадках (9,7 %) зроблено висновок про наявність продуктивного інфекційного запального процесу без уточнення збудника. Ймовірність поєднання туберкульозної та грибкової інфекцій була запідозрена в 7 випадках (22,6 %).

Наступним етапом морфологічного дослідження було застосування низки додаткових спеціальних гістохімічних та імуногістохімічних методів для уточнення природи інфекційних уражень легень та інших органів грудної порожнини (табл. 1).

Таблиця 1. Розподіл позитивних результатів різних гістологічних досліджень залежно від висновку при традиційному гістологічному дослідженні із забарвленням тканини гематоксилином і еозином

Патогістологічний висновок (забарвлення гематоксилином і еозином)	Кількість випадків	Допоміжні морфологічні дослідження, кількість позитивних результатів, абс. (%)				
		метод Гоморі–Гроккота та/або ШИК-реакція з альціановим синім	метод Ціль–Нільсена	флуоресцентний метод	імуногістохімічний метод	імуногістохімічний FITC метод
1	2	3	4	5	6	7
Різні форми туберкульозного ураження	9 (29,0±8,2)	6 (19,4±7,1)	5 (23,8±9,3)	6 (28,6±9,9)	9 (47,4±11,5)	6 (31,6±10,7)
Пневноцистна пневмонія	8 (25,8±7,9)	6 (19,4±7,1)	1 (4,8±4,6)	1 (4,8±4,6)	1 (5,3±5,1)	1 (5,3±5,1)
Поєднання туберкульозу та грибкової інфекції*	7 (22,6±7,5)	5 (16,1±6,6)	6 (28,6±9,9)	6 (28,6±9,9)	5 (26,3±10,1)	5 (26,3±10,1)
Продуктивний інфекційний запальний процес	3 (9,7±5,3)	3 (9,7±5,3)	1 (4,8±4,6)	2 (9,5±6,4)	2 (10,5±7,0)	1 (5,3±5,1)

1	2	3	4	5	6	7
Генералізований криптококоз	3 (9,7±5,3)	3 (9,7±5,3)	1 (4,8±4,6)	1 (4,8±4,6)	2 (10,5±7,0)	1 (5,3±5,1)
Інвазивний аспергільоз	1 (3,2±3,2)	1 (3,2±3,2)	0	0	0	0
Усього досліджень	31	31	21	21	19	19

Примітки. 1. * – грибкова інфекція без уточнення виду гриба; 2. «0» – не досліджували.

За результатами застосування гістохімічних методик на виявлення грибової інфекції (метод Гоморі – Грокота та ШИК-реакція з альціановим синім) у 9 випадках (29,0 %) було підтверджено гістологічний діагноз, встановлений при традиційному гістологічному дослідженні, ще у 16 випадках (51,6 %) гістологічний висновок був уточнений. У 5 випадках (16,1 %) попередній патогістологічний висновок виявився хибним, діагноз було змінено, в тому числі в 4 (12,9 %) випадках діагноз мікобактеріальної інфекції був змінений на грибову інфекцію як основну легенеvu патологію, а в 1 випадку, навпаки, спочатку клінічно була діагностована ПП як основний діагноз, натомість застосування відповідних методик виключило цей діагноз. І лише в 1 випадку (3,2 %) остаточний діагноз не був встановлений, навіть застосування додаткових гістохімічних методик не дало змоги зробити конкретний висновок про природу патології.

Застосування вищезазначених гістохімічних методів забарвлення продемонструвало, що у тканині легень найчастіше визначалися кокові форми різних грибів – 25 випадків (80,6 %) та диморфні структури гриба – 10 випадків (32,3 %). Досить рідко виявлялися нитчасті форми грибів – 2 випадки (6,5 %). Лише в 4 (12,9 %) випадках чіткі структури грибів не були виявлені.

Згідно з результатами застосування гістохімічних методик щодо виявлення мікобактерій туберкульозу (методи Ц-Н та Tb-fluor, 21 випадок), отримано позитивний результат у 14 (66,7 %) та у 16 (76,2 %) випадках відповідно.

За результатами імуногістохімічного дослідження щодо виявлення мікобактеріальних антигенів у тканинах (19 випадків) із використанням двох поліклональних антитіл до *M. Tuberculosis* (FITC та ІГХ-метод) у 14 (73,7 %) та 19 (100 %) випадках відповідно було отримано позитивний результат.

Загалом, у 18 (81,8 %) випадках були застосовані одночасно всі чотири методики для виявлення МБТ та мікобактеріальних антигенів, із них в 11 випадках (61,1 %) результат був позитивний за всіма вищезгаданими методиками.

Отже, за результатами комплексного гістологічного дослідження діагностовано 15 (48,4 %) ви-

падків туберкульозного процесу. Вони відповідали таким клініко-морфологічним формам ТБ – генералізований ТБ (6 випадків, 40,0 %), дисемінований ТБ легень (4 випадки, 26,7 %), інфільтративний (2 випадки, 13,3 %) та по 1 випадку (6,7 %) – туберкульоза-казеоза, фіброзно-кавернозний ТБ легень і залишкові зміни ТБ у вигляді дрібних туберкульозів.

Зіставлення попереднього та заключного клінічних діагнозів усіх випадків нашого дослідження показало, що завдяки комплексному морфологічному дослідженню, лише у 3 випадках (9,7 %) отримано підтвердження попереднього клінічного діагнозу, у 9 випадках (29,0 %) клінічний діагноз був уточнений та у 12 випадках (38,7 %) встановлений. Ще в 5 випадках (16,1 %) попередній клінічний діагноз виявився хибним та був змінений. І лише у 2 (6,5 %) випадках остаточний діагноз не було встановлено, з них в 1 випадку (3,2 %) залишилася підозра на наявність грибової інфекції. Результати наведено в таблиці 2.

У результаті проведеного комплексного морфологічного дослідження в 25 випадках (80,6 %) встановлено розвиток грибової інфекції, причому в 11 випадках (35,5 %) вона розвинулася в якості основної вторинної хвороби та у 4 випадках (12,9 %) – у якості конкуруючої основної вторинної хвороби. У 15 випадках (48,4 %) діагностовано ТБ, із них у 14 (45,2 %) він виступав у якості основного вторинного захворювання. Причому, загалом у 16 (51,6 %) випадках виявлено асоціацію різних вторинних інфекцій.

Загальна ефективність комплексної морфологічної діагностики склала 93,5 %.

Представлений опис етапів морфологічного дослідження наочно демонструє тяжкість діагностики вторинних інфекцій не лише за клініко-лабораторними та рентгенологічними даними, а й при гістологічному дослідженні біопсійного, операційного та автопсійного матеріалу. Цей факт неодноразово підкреслюється у багатьох подібних роботах останніх десятиріч [9, 19, 20]. Наприклад, відомо, що рентгенологічний синдром змін легеневої тканини типу «матового скла» морфологічно пов'язаний з клітинно-рідинною інфільтрацією септального простору інтерстицію та помірно альвеолярною ексудацією з мультифокальним

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення
Таблиця 2. Зіставлення попереднього та заключного клінічних діагнозів із урахуванням результатів розширеного гістологічного дослідження уражених тканин органів грудної порожнини

Попередній клінічний діагноз:	Кількість випадків, абс. (%)	Заключний клінічний діагноз:	Кількість випадків, абс. (%)
Туберкульоз	9 (29,0±8,2)	• Поєднання туберкульозу та грибової інфекції	5 (16,1±6,6)
		• Грибкова інфекція	2 (6,5±4,4)
		• Поєднання грибової та вірусної інфекцій	1 (3,2±3,2)
		• Поєднання туберкульозу, грибової та вірусної інфекцій	1 (3,2±3,2)
Пневноцистна пневмонія*	5 (16,1±6,6)	• Пневноцистна пневмонія	2 (6,5±4,4)
		• Поєднання пневноцистної пневмонії та вірусної інфекції	1 (3,2±3,2)
		• Поєднання мікобактеріозу та вірусної інфекції	2 (6,5±4,4)
Дисемінований процес неясного генезу в легенях	5 (16,1±6,6)	• Грибкова інфекція	1 (3,2±3,2)
		• Поєднання туберкульозу та грибової інфекції	1 (3,2±3,2)
		• Аспіраційна пневмонія	1 (3,2±3,2)
		• Без остаточного діагнозу	2 (6,5±4,4)
Двобічні вогнищеві зміни легень	4 (12,9±6,0)	• Грибкова інфекція	3 (9,7±5,3)
		• Поєднання туберкульозу та грибової	1 (3,2±3,2)
Утворення в легенях	4 (12,9±6,0)	• Грибкова інфекція	1 (3,2±3,2)
		• Поєднання туберкульозу та грибової інфекції	3 (9,7±5,3)
Інші захворювання органів дихання	4 (12,9±6,0)	• Грибкова інфекція	2 (6,5±4,4)
		• Туберкульоз	1 (3,2±3,2)
		• Поєднання туберкульозу та грибової інфекції	1 (3,2±3,2)
Усього досліджень	31		31

Примітка. * – пневноцистна пневмонія окремо виділена з грибкових уражень, оскільки була діагностована клінічно.

або дифузним розповсюдженням у легенях, що досить типово для хворих з ВІЛ-інфекцією з вираженою імуносупресією при розвитку не лише ПП, а й інших опортуністичних інфекцій, таких як цитомегаловірусна або герпетична інфекції тощо [3, 20]. За висновками інших практиків-науковців, у всіх випадках розвитку СНІД-асоційованих хвороб органів дихання обов'язковою процедурою має бути фарбування патологічного матеріалу за Ц-Н, враховуючи різноманітність клінічної та морфологічної картини ТБ у ВІЛ-інфікованих на різних стадіях ко-інфекції та частоту її розвитку [21].

Використовуючи лише традиційне забарвлення тканини гематоксиліном і еозином, при гіс-

тологічному дослідженні, наприклад, у тканині легень, можна виявити великі клітини із внутрішньоядерними базофільними включеннями типу «совиноного ока», які є патогномонічною ознакою цитомегаловірусної пневмонії. Інший приклад – у просвітах альвеол можна спостерігати еозинофільний пінистий білковий ексудат, який характерний для ПП [2].

Тобто, клініко-морфологічна діагностика інфекційних ускладнень при ВІЛ-інфекції на теперішній час дозволяє виявляти цитомегаловірусну інфекцію, токсоплазмоз, пневноцистоз, кандидоз, криптококоз, ТБ, але слід пам'ятати про високу ймовірність розвитку й багатьох інших клінічно

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення значущих інфекцій. В умовах нашої країни це, перш за все, атипичний мікобактеріоз, хламідіоз та мікоплазмоз. На тлі прогресування імунodefіциту відбувається різке зростання частоти їх клінічної маніфестації [22]. На жаль, діагностика цих інфекцій можлива лише за мікробіологічним дослідженням, чіткі морфологічні критерії відсутні.

Одним із головних завдань, які вирішує патологоанатомічна служба, є зіставлення клінічного та патологоанатомічного діагнозу. І важливо відмітити, що навіть у переважній кількості випадків ТБ, асоційованого з ВІЛ-інфекцією, навіть при формальному збігу цих діагнозів за основним процесом, практично завжди заключний клінічний діагноз уточнюється та доповнюється, часто – досить суттєво [23]. Наші результати повністю підтверджують цей факт. А саме, окрім уточнення клініко-морфологічної форми ТБ легень, виконане комплексне гістохімічне дослідження уточнило діагноз у 6 (19,4 %) випадках, а в 3 (9,7 %) випадках повністю змінило попередній клінічний діагноз підозри наявності туберкульозної інфекції.

На завершення можна зазначити, що багато як теоретичних, так і практичних аспектів перебігу ВІЛ-інфекції в асоціації з різними іншими вторинними інфекціями потребують подальшого комплексного дослідження з обов'язковим морфологічним аналізом.

Висновки. 1. При проведенні морфологічної діагностики у ВІЛ-інфікованих пацієнтів із вто-

ринними інфекційними ураженнями органів грудної порожнини доцільне застосування низки спеціальних гістохімічних методів дослідження уражених тканин з метою виявлення як КСБ або антигенів МБТ, так і елементів грибової мікрофлори.

2. Рутинне гістологічне дослідження препаратів, забарвлених гематоксиліном і еозином, у більшості діагностичних випадків не забезпечує повної морфологічної діагностики вторинної інфекції уражених органів грудної порожнини при ВІЛ-інфекції. За нашими даними, у 67,7 % досліджень при розширеному морфологічному дослідженні із застосуванням низки різних методів, початковий патогістологічний висновок був уточнений або повністю змінений.

3. Загальна ефективність комплексного морфологічного дослідження Серед ВІЛ-інфікованих хворих з інфекційним ураженням органів грудної порожнини та підозрою на наявність бактеріально-грибової інфекції склала 93,5 %.

Перспективи подальших досліджень полягають у впровадженні в гістологічне дослідження уражених тканин органів грудної порожнини від ВІЛ-інфікованих хворих сучасних методик виявлення мікроорганізмів у разі інфекційного процесу та розробці нових методів діагностики інфекційної патології.

Робота виконана за рахунок коштів державного бюджету.

ЛІТЕРАТУРА

1. Константинова А. М. Криптококкоз при ВІЧ-інфекції / А. М. Константинова // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2010. – Сер. 11, вып. 3. – С. 37–44.
2. Тимченко О. А. Значение гистологического метода исследования в диагностике ВІЧ-ассоциированных инфекций / О. А. Тимченко, Е. И. Журавлева, А. А. Иванов // Судебная медицина. – 2017. – Т. 3, № 3. – С. 42–45.
3. Лекции по ВІЧ-инфекции / под ред. В. В. Покровского. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2-е изд., перераб. и доп., 2018. – 848 с.
4. Пузырева Л. В. Заболевания органов дыхания при ВІЧ-инфекции (обзор) / Л. В. Пузырева, А. Д. Сафонов, А. В. Мордык // Журнал инфектологии. – 2016. – Т. 8, № 2. – С. 17–25.
5. Анализ инфекций нижних дыхательных путей с исследованием микробного пейзажа материала у ВІЧ-инфицированных пациентов / Л. В. Пузырева, Л. А. Родькина, А. В. Мордык [и др.] // Журнал микробиологии. – 2018. – № 1. – С. 76–84.
6. Цико О. В. Легеневі ураження у ВІЛ-позитивних осіб (короткий огляд) / О. В. Цико, В. М. Козько // Актуальна інфектологія. – 2018. – Т. 6, № 6. – С. 320–326.
7. Гранитов В. М. ВІЧ-инфекция/СПИД, СПИД-ассоциированные инфекции и инвазии / В. М. Гранитов. – М. : Медицин. книга, 2003. – 124 с.
8. Комаровская Е. И. Проблемы диагностики легочного криптококкоза. Клинический случай / Е. И. Комаровская, М. Е. Павлов, Е. А. Климова // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2014. – № 3. – С. 72–76.
9. Пархоменко Ю. Г. Дифференциальная диагностика деструктивных поражений легких при ВІЧ-ассоциированных инфекциях / Ю. Г. Пархоменко, Ю. Р. Зюзя, Д. М. Флигиль // Архив патологии. – 2011. – № 5. – С. 9–12.
10. Шкарин В. В. Эпидемиология оппортунистических микозов / В. В. Шкарин, Н. В. Саперкин // Вестник дерматологии и венерологии. – 2017. – № 3. – С. 21–31.
11. Чарушина И. П. Оппортунистические инвазивные микозы у ВІЧ-инфицированных пациентов / И. П. Чарушина // Пермский медицинский журнал. – 2015. – Т. XXXII, № 1. – С. 71–77.
12. Хэм Л. Гистология / Л. Хэм, Д. Кормак. – М. : Мир. – 1982. – С. 35–37.
13. Коржевский Д. Э. Основы гистологической техники / Д. Э. Коржевский, А. В. Гиляров. – СПб. : СпецЛит, 2010. – С. 63–64.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

14. Greenwood N. A comparison of methods for staining tubercle bacilli in histological sections / N. Greenwood / *J. Clin. Path.* – 1973. – No. 26. – P. 253–257.
15. Методы гистологической окраски. – ООО «БиоВитрум», 2009. – С. 7, 22.
16. Bancroft J. D. Theory and practice of histological techniques / J. D. Bancroft. – Elsevier, 6th edition, 2008. – P. 409–410.
17. Carson F. L. Histotechnology: A self-Instructional Text / F. L. Carson. – Chicago: ASCP Press, 2nd Edition, 1997. – 400 p.
18. Петров С. В. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / С. В. Петров, Н. Т. Райхлин. – Казань, 2012. – 623 с.
19. Пархоменко Ю. Г. Патологоанатомическая диагностика ВИЧ-ассоциированных инфекций : методические рекомендации / Ю. Г. Пархоменко, Ю. Р. Зюзя. – Москва, 2012. – 72 с.
20. Диагностика и клиника диссеминированных поражений легких у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекцией с иммуносупрессией (обзор) / А. В. Мишина, В. Ю. Мишин, А. Э. Эргешов, В. В. Романов // *Журнал поликлиника*. – 2019. – № 2 (14). – С. 13–21.
21. Викторова Е. А. Патоморфологические изменения при СПИД-ассоциированных заболеваниях с поражением органов дыхания / Е. А. Викторова, О. В. Азовцева // *Международный журнал медицины и психологии*. – 2019. – Т. 2, № 3. – С. 74–80.
22. Цинзерлинг В. А. Важнейшие проблемы морфологической диагностики при ВИЧ-инфекции / В. А. Цинзерлинг // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. – 2009. – Т. 1, № 2. – С. 31–37.
23. Цинзерлинг В. А. ВИЧ-инфекция и туберкулез. Проблемы клинко-морфологических сопоставлений / В. А. Цинзерлинг // *Медицинский академический журнал*. – 2013. – Т. 13, № 4. – С. 87–91.

REFERENCES

1. Konstantinova, A.M. (2010). Kriptokokkoz pri VICH-infektsii [Cryptococcosis in HIV infection]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta – Bulletin of Saint Petersburg University*, 11 (3), 37-44 [in Russian].
2. Timchenko, O.A., Zhuravleva, E.I., & Ivanov, A.A. (2017). Znachenije gistologicheskogo metoda issledovaniya v diagnostike VICH-assotsirovannykh infektsiy [The importance of a histological method of research in the diagnosis of HIV-associated infections]. *Sudebnaya meditsina – Forensic Medicine*, 3 (3), 42-45 [in Russian].
3. Pokrovskiy, V.V. (Ed.). (2018). *Lektsii po VICH-infektsii [Lectures on HIV infection]*. Moscow: GEOTAR-Media [in Russian].
4. Puzyreva, L.V., Safonov, A.D., & Mordyk, A.V. (2016) Zabolevaniya organov dykhaniya pri VICH-infektsii (obzor) [Diseases of respiratory organs at HIV infection (review)]. *Zhurnal infektologii – Journal of Infectology*, 8 (2), 17-25 [in Russian].
5. Puzyreva, L.V., Rodkina, L.A., Mordyk, A.V., Konchenko, V.D., & Dalabayeva, L.M. (2018). Analiz infektsiy nizhnikh dykhatelnykh putey s issledovaniem mikrobnogo peyzazha materiala u VICH-infitsirovannykh patsiyentov [Analysis of lower respiratory tract infections with a research of a microbial landscape of material at HIV-positive patient]. *Zhurnal mikrobiologii – Journal of Microbiology*, 1, 76-84 [in Russian].
6. Tsyko, O.V., & Kozko, V.M. (2018) Lehenevi urazheniia u VIL-pozytyvnykh osib (korotkyi ohliad) [Pulmonary lesions in HIV-positive persons (brief review)]. *Aktualna infektologhiia – Actual Infectology*, 6 (6), 320-326 [in Ukrainian].
7. Granitov, V.M. (2003). *VICH-infektsiya/SPID. SPID-assotsirovannyye infektsii i invazii [HIV infection / AIDS, AIDS-related infections and infestations]*. Moscow: Meditsin. kniga [in Russian].
8. Komarovskaya, E.I., Pavlov, M.E., & Klimova, E.A. (2014). Problemy diagnostiki legochnogo kriptokokkoza. Klinicheskii sluchay [Problems of pulmonary cryptococcosis diagnostics. The clinical case]. *Infektsionnyye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye – Infectious Diseases: News, Opinions, Training*, 3, 72-76 [in Russian].
9. Parkhomenko, Yu.G., Zyuzya, Yu.R., & Fligil, D.M. (2011). Differentsialnaya diagnostika destruktivnykh porazheniy legkikh pri VICH-assotsirovannykh infektsiyakh [Differential diagnosis of the destructive lung changes in HIV-associated infections]. *Arkhiv patologii – Archive of Pathology*, 5, 9-12 [in Russian].
10. Shkarin, V.V., & Saperkin, N.V. (2017). Epidemiologiya oportunisticheskikh mikofov [Epidemiology opportunistic mycoses]. *Vestnik dermatologii i venerologii – Vestnik of Dermatology and Venerology*, 3, 21-31 [in Russian].
11. Charushina, I.P. (2015). Oportunisticheskiye invazivnyye mikrozy u VICH-infitsirovannykh patsiyentov [Opportunistic invasive mycoses in HIV-infected patients]. *Permskiy meditsinskiy zhurnal – Perm Medical Journal*, XXXII (1), 71-77 [in Russian].
12. Khem, L., & Kormak, D. (1982). *Gistologiya [Histology]*. Moscow: Mir [in Russian].
13. Korzhevskiy, D.E., & Gilyarov, A.V. (2010). *Osnovy gistologicheskoy tekhniki [Basics of histological technique]*. SPb.: SpetsLit [in Russian].
14. Greenwood, N. (1973). A comparison of methods for staining tubercle bacilli in histological sections. *J. Clin. Path.*, 26, 253-257.
15. (2009). *Metody gistologicheskoy okraski [Methods of histological staining]*. ООО "BioVITRUM" [in Russian].
16. Bancroft, J.D. (2008). *Theory and practice of histological techniques*. Elsevier.
17. Carson, F.L. (1997). *Histotechnology: A self-Instructional Text*. Chicago: ASCP Press.
18. Petrov, S.V., & Raykhlin, N.T. (2012). *Rukovodstvo po immunogistokhimicheskoy diagnostike opukholey cheloveka [Guidelines for the immunohistochemical diagnosis of human tumors]*. Kazan [in Russian].
19. Parkhomenko, Yu.G., & Zyuzya, Yu.R. (2012). *Patologoanatomicheskaya diagnostika VICH-assotsirovannykh infektsiy: Metodicheskiye rekomendatsii [Pathological diagnosis of HIV-associated infections: Guidelines]*. Moscow [in Russian].

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

20. Mishina, A.V., Mishin, V.Yu., Ergeshov, A.E., & Romanov, V.V. (2019). Diagnostika i klinika disseminirovannykh porazheniy legkikh u bolnykh na pozdnykh stadiyakh VICH-infektsiyey s immunosupressiyey (obzor) [Diagnosis and clinic of disseminated lung lesions in patients with advanced HIV infections with immunosuppression (review)]. *Zhurnal poliklinika – Journal Clinic*, 2 (14), 13-21 [in Russian].

21. Viktorova, E.A., & Azovtseva, O.V. (2019). Patomorfologicheskiye izmeneniya pri SPID-assotsiirovannykh zabolevaniyakh s porazheniyem organov dykhaniya [Pathological changes in AIDS-associated diseases with the respiratory system disorders]. *Mezhdunarodnyy zhurnal*

meditsiny i psikhologii – International Journal of Medicine and Psychology, 2 (3), 74-80 [in Russian].

22. Tsinzerling, V.A. (2009). Vazhneyshiyeh problemy morfologicheskoy diagnostiki pri VICH-infektsii [Main problems of morphological diagnostics of HIV-infection]. *VICH-infektsiya i immunosupressii – HIV Infection and Immunosuppressive*, 1 (2), 31-37 [in Russian].

23. Tsinzerling, V.A. (2013.) VICH-infektsiya i tuberkulez. Problemy kliniko-morfologicheskikh sopostavleniy [HIV infection and Tuberculosis. Problems of clinico-pathological correlations]. *Meditsinskiy akademicheskyy zhurnal – Medical Academic Journal*, 13 (4), 87-91 [in Russian].

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ПОРАЖЕНИЙ СРЕДИ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С ПАТОЛОГИЕЙ ОРГАНОВ ГРУДНОЙ ПОЛОСТИ

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

Государственное учреждение «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф. Г. Яновского НАМН Украины», Киев

РЕЗЮМЕ. ВИЧ-инфекция характеризуется постоянно возрастающим количеством лиц с оппортунистическими заболеваниями и ростом летальности от них. Частота развития заболеваний органов дыхания – более 60 %, при этом чаще всего диагностируется туберкулез. Диагностические возможности в отношении оппортунистических болезней остаются ограниченными. Кроме того, сейчас более чем у 50 % пациентов имеет место сочетание различных вторичных заболеваний, что сопровождается возрастанием тяжести их течения, проблем диагностики и лечения.

Цель – установить диагностическую эффективность комплексного использования различных методов гистологического исследования для верификации этиологии инфекционных поражений органов грудной полости на фоне ВИЧ-инфекции.

Материал и методы. Группу исследования составил 31 случай вторичных инфекционных поражений органов грудной полости у ВИЧ-инфицированных больных. Прежде всего, выполняли традиционное гистологическое исследование. Дополнительно применяли гистохимические методики: Циль – Нильсен, флуоресцентный метод, метод Гомори – Гроккота и ШИК-реакцию с альциановым синим, а также иммуногистохимическое исследование по выявлению микобактериальных антигенов с двумя поликлональными антителами к *M. tuberculosis*.

Результаты. По результатам комплексного гистологического исследования диагностировано 15 (48,4 %) случаев туберкулезного процесса. Сопоставление предварительного и заключительного клинических диагнозов всех случаев нашего исследования показало, что лишь в 3 случаях (9,7 %) получено подтверждение предварительного клинического диагноза, в 9 случаях (29,0 %) клинический диагноз был уточнен и в 12 случаях (38,7 %) установлен диагноз. Еще в 5 случаях (16,1 %) предварительный клинический диагноз оказался ошибочным и был изменен. И только в 2 (6,5 %) случаях окончательный диагноз не был установлен. Таким образом, в 25 случаях (80,6 %) установлено развитие грибковой инфекции и в 15 случаях (48,4 %) диагностирован туберкулез. Всего в 16 (51,6 %) случаях выявлены ассоциации различных вторичных инфекций.

Выводы. В процессе морфологической диагностики у ВИЧ-инфицированных пациентов с вторичными инфекционными поражениями органов грудной полости целесообразно использование ряда специальных гистохимических методов исследования пораженных тканей. В 67,7 % случаев при расширенном морфологическом исследовании начальный патогистологический вывод был уточнен или полностью изменен. Общая эффективность комплексного морфологического исследования составила 93,5 %.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ВИЧ-инфекция; туберкулез; оппортунистические заболевания; гистологическое исследование; диагностика.

MORPHOLOGICAL DIAGNOSTICS OF INFECTIOUS DISEASES AMONG HIV-INFECTED PATIENTS WITH THORACIC PATHOLOGY

©I. V. Liskina, O. A. Melnyk, L. M. Zahaba, S. D. Kuzovkova, O. L. Melnyk

F. Yanovsky National Institute of Phthisiology and Pulmonology, NAMS of Ukraine

SUMMARY. HIV infection is associated with an ever-increasing number of people with opportunistic diseases and an increasing mortality from them. The incidence of respiratory diseases is more than 60 %, while tuberculosis is most often diagnosed. Diagnostic options regarding opportunistic diseases remain limited. In addition, now more than 50 % of patients have an association of various secondary diseases, which leads to an increase in the severity of their course, problems of diagnosis and treatment.

The aim – to establish the diagnostic effectiveness of the integrated use of various histological methods to verify the etiology of infectious lesions of thorax associated with HIV infection.

Material and Methods. The study included of 31 cases of secondary infectious lesions of the thorax in HIV-infected patients. First of all, a traditional histological examination was performed. In addition, histochemical methods were used: Ziel-Nielson method, fluorescence method, Gomori-Grocott's method and PAS-reaction with alcian blue, and immunohistochemical studies to detect mycobacterial antigens with two polyclonal antibodies to *M. tuberculosis*.

Results. According to the results of a comprehensive histological examination, 15 (48.4 %) cases of the tuberculosis were diagnosed. Comparison of the preliminary and final clinical diagnosis of all cases of our study showed, that only 3 cases (9.7 %) received confirmation of the preliminary clinical diagnosis, in 9 cases (29.0 %) the clinical diagnosis was clarified and in 12 cases (38.7 %) the diagnosis is established. In another 5 cases (16.1 %), the preliminary clinical diagnosis was wrong and was changed. And only in 2 (6.5 %) cases the final diagnosis was not established. Thus, in 25 cases (80.6 %) the development of a fungal infection was established and in 15 cases (48.4 %) tuberculosis was diagnosed. Overall in 16 (51.6 %) cases there were revealed associations of various secondary infections.

Conclusions. When conducting morphological diagnostics in cases of HIV-infected patients with secondary infectious lesions of the thorax, it is advisable to use a number of special histochemical methods for examining the affected tissues. In 67.7 % cases with an extended morphological study, the initial histopathological conclusion was clarified or completely changed. The overall effectiveness of a comprehensive morphological study was 93.5 %.

KEY WORDS: HIV infection; tuberculosis; opportunistic diseases; histological examination; diagnosis.

Отримано 11.08.2020