

**ОСОБЛИВОСТІ ТА ТРУДНОЩІ МОРФОЛОГІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЬОЗУ
ЛЕГЕНЬ ПРИ КО-ІНФЕКЦІЇ ТУБЕРКУЛЬОЗ/ВІЛ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)****ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології
ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» (м. Київ)**

Olga_cndl@ukr.net

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Стаття є фрагментом НДР «Розробити алгоритм гістологічної діагностики патології легень у хворих на ВІЛ-інфекцію» (2019-2021 рр.), яка офіційно затверджена на засіданні НАМН України.

Згідно до низки урядових заходів, зокрема Концепції МОЗ України “Загальнодержавна цільова, соціальна програма протидії захворюванню на туберкульоз на 2018–2021 роки в Україні” від 16.04.2018 р. (далі Програма), яка схвалена Розпорядженням Кабінету Міністрів України від 27.12.2017 р. №1011-р важливою складовою сучасної боротьби з туберкульозом (особливо з мультирезистентними його формами та поєднаним з ВІЛ-інфекцією) є підвищення ефективності діагностичних заходів [1,2,3]. Метою Програми є стабілізація рівня захворюваності, зменшення рівня смертності та підвищення ефективності лікування хворих на чутливий та хіміорезистентний туберкульоз, ко-інфекцію – туберкульоз поєднаний з ВІЛ-інфекцією/СНІД. Одним із шляхів реалізації Програми, як зазначається в останній, є проведення ранньої діагностики та забезпечення ефективної діагностики всіх форм туберкульозу [2].

За матеріалами ВООЗ (2016) у 2015 р. у світі було виявлено близько 10,4 млн. нових випадків заражень на туберкульоз (ТБ), що більше ніж прогнозувалося раніше. Однак діагностовано та офіційно зареєстровано було лише біля 6,1 млн. з них, що свідчить про серйозні недоліки у заходах з виявлення та тестування осіб з високим ризиком захворювання на туберкульоз [4].

Згідно оцінки ВООЗ, у 2015 році в світі 1,1 млн. (1,0-1,3), або 11% (9,1-14,0%) нових випадків та випадків рецидивів туберкульозу були поєднані з ВІЛ-інфекцією. Для країн Європейського регіону, за даними ВООЗ, відповідне значення показника становило 8,4% (7,0-9,9%) [5].

Сучасний аналіз епідеміологічних показників засвідчує той факт, що розповсюдженість ВІЛ значно корелює з високою захворюваністю на туберкульоз [6].

Одночасно з поширенням епідемії вірусу імунодефіциту людини (далі – ВІЛ-інфекція/СНІД) в Україні спостерігається високий рівень захворюваності на туберкульоз у поєднанні з ВІЛ-інфекцією/СНІДом, який складав 13,2 на 100 тис. населення у 2016 році при розрахунковому показнику 20 на 100 тис. населення, що свідчить про недостатній рівень діагностики туберкульозу у ВІЛ-інфікованих осіб [2].

В останні роки в Україні спостерігаються найвищі серед європейських країн рівень поширення ВІЛ-інфекції та зростання темпів поширення ко-інфекції ТБ/ВІЛ/СНІДу, особливо серед осіб працездатного віку. Якщо в 2000 р. захворюваність на ВІЛ/СНІД-

асоційований ТБ в Україні становила 0,2 на 100 тис. населення (103 особи), то у 2009 р. – 7,4 на 100 тис. (2 902 особи), тобто, зросла у 37 разів. Наразі тенденція зростання захворюваності на ко-інфекцію в Україні зберігається, у 2016 році вона становила 13,2 на 100 тис. нас. З 2006 по 2016 р. цей показник зріс майже в 3 рази [7]. Але наявні й позитивні тенденції. Як відмічається в Концепції загальнодержавної цільової соціальної програми протидії захворюванню на туберкульоз на 2007-2021 рр., рівень поширеності всіх форм активного ТБ у поєднанні з ВІЛ знизився на 11,6% [8].

Туберкульоз залишається однією з найбільш розповсюджених причин смерті людей з діагнозом ВІЛ, не дивлячись на недорогі методи лікування, але при його відсутності хвороба швидко прогресує та часто призводить до летальних наслідків [9,10,11]. У 2015 році в світі біля 1,8 млн. осіб померло від туберкульозу, з них 0,4 млн. були ВІЛ-інфіковані [4]. У разі приєднання ТБ у хворих на ВІЛ смертність сягає 70-85%, а на стадії СНІДу – 90,0% [12,13,14].

Рівень смертності від ко-інфекції в Україні має тенденцію до зниження з 2012 року і у 2016 році становив 4,2 на 100 тис. населення (у 2012 році – 6,1 на 100 тис. населення) [7].

Приєднання ВІЛ-інфекції у хворого на ТБ зумовлює активацію туберкульозного процесу та перехід латентної форми хвороби в активну. Як відмічають Зіміна В.М, Bruchfeld J. et al. [14,15,16] ВІЛ-інфекція на стадії глибокого імунодефіциту – найпотужніший фактор прогресування латентної інфекції туберкульозу в активну форму захворювання. До того ж, окрім активування латентного ТБ, приєднання ВІЛ у інфікованих ТБ хворих сприяє реінфекції ТБ та стрімкому розвитку хвороби [10]. Відомо, що серед усіх осіб, інфікованих мікобактеріями туберкульозу, ризик розвитку захворювання туберкульозом складає 10% впродовж життя, а у хворих з ВІЛ-інфекцією він підвищується до 5-10% протягом одного року [14].

З іншого боку, сам туберкульоз значно прискорює прогресування ВІЛ [15,16]. Bruchfeld J. et al. (2015) відмічають прогресування ВІЛ до стадії СНІД при приєднанні ТБ [15]. Ситуація ускладнюється тим, що на сьогоднішній день залишається недостатньою ефективність виявлення вперше діагностованого туберкульозу (ВДТБ). Так, відсоток виявлення хворих на ВДТБ легень з бактеріовиділенням серед усього зареєстрованого ВДТБ легень складав 43,6–45,5 % у 2014–2015 рр. (критерій ВООЗ – 70,0 %) на тлі зростання кількості хворих з невдалими і перерваними лікуваннями, летальністю у 2,0–2,5 рази більшими, ніж рекомендований індикатор ВООЗ [3,17].

Збільшення кількості випадків хіміорезистентних форм туберкульозу у хворих на ко-інфекцію формують ознаки негативної фази патоморфозу туберку-

льозу, що супроводжується зростанням смертності від коморбідних станів, при яких змінюються класичні морфологічні ознаки туберкульозу та ускладнюється його діагностика [2,18].

Наразі процес зниження захворюваності на туберкульоз гальмується, зокрема, двома факторами: постійним збільшенням кількості хворих на ко-інфекцію (ТБ/ВІЛ або ВІЛ/ ТБ) та збільшенням кількості хворих на хіміорезистентний ТБ (переважно на мультирезистентні форми), причому останній підвищує ризик додаткового інфікування на ВІЛ-інфекцію. В Європі кожен 5 випадок туберкульоза – мультирезистентний [5,10,19]. Ці два фактора взаємообумовлені – поєднання ТБ та ВІЛ-інфекції є чинником ризику розвитку саме хіміорезистентної форми ТБ: тільки 27,3% хворих на ізолюваний ТБ мають хіміорезистентні форми, а серед хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ – 60,0% [20]. Крім того, хворі на ВІЛ умовно вважаються джерелом розповсюдження ТБ, оскільки такі хворі знаходяться в зоні високого ризику щодо інфікування на ТБ, навіть після лікування антиретровірусною терапією [21].

Не дивлячись на інтенсивну розробку новітніх технологій діагностики туберкульозу (молекулярно-генетичні, імуноферментні, імуногістохімічні, інтерферонові (квантифероновий тест має високу чутливість у хворих з ВІЛ на пізніх стадіях), імунологічні з використанням поверхневих протеїнів мікобактерій та ін.), морфологічний метод діагностики туберкульозу, у т.ч. у хворих на ко-інфекцію, не втрачає свого значення. Зокрема, він затребуваний у низці випадків діагностики туберкульозу легень у хворих з ко-інфекцією (ТБ/ВІЛ), оскільки при цій патології характерний розвиток атипичних проявів туберкульозу, мінлива клінічна картина. Останні можуть обумовлювати несвоєчасність діагностики та, відповідно, затримку початку протитуберкульозної терапії [4,22,23,24,25].

Особливості перебігу ко-інфекції (імунодефіцит різного ступеня вираженості, схильність до генералізації туберкульозного процесу, нетипові клініко-лабораторні показники та морфологічні ознаки туберкульозу, високий ризик рецидивів туберкульозу) потребують удосконалення алгоритму діагностики туберкульозу та застосування синтезу класичних діагностичних технологій з новітніми (молекулярно-генетичними, імуногістохімічними, ультрамікроскопічними, імунологічними, інтерфероновими та ін.) з метою своєчасної постановки діагнозу та, відповідно, раннього початку протитуберкульозної терапії на тлі відповідного медичного нагляду ВІЛ-інфекції [24,25].

З урахуванням характеру та стадії перебігу ко-інфекції, власне діагностика туберкульозу має враховувати наступні фактори, які впливають на його морфологічні прояви [2,14,26-34]:

- залежність морфологічної картини ураженої тканини у хворих на ко-інфекцію від первинності інфікування хворого на ВІЛ-інфекцію або на туберкульоз;
- залежність морфологічних змін при туберкульозному процесі від рівня CD4-лімфоцитів у периферичній крові на момент забору матеріалу для гістологічного дослідження;

- можливість поєданого ураження легень при ко-інфекції декількома опортуністичними інфекціями, особливо на 3-4 стадіях ВІЛ-інфекції.

З метою удосконалення і підвищення точності та своєчасності морфологічної діагностики туберкульозу Зіміна В.М. (2016) пропонує комплексну морфологічну оцінку біопсійного матеріалу хворих на ко-інфекцію, яка включає наступні обов'язкові етапи: макроскопічну оцінку біоматеріалу, цитологічне дослідження, традиційне гістологічне дослідження, гістобактеріоскопію при забарвленні зрізів тканини за Цілем-Нільсеном та бажаний етап – ПЦР дослідження [35]. Крім того, необхідність морфологічної верифікації туберкульозу (повідомляється про 90% чутливість методу) виникає у випадках відсутності виявлення МБТ у різному іншому діагностичному біоматеріалі (мокротинні, промивних водах бронхів, тощо), при нетиповому клінічному перебігу захворювання [35,36].

Вже встановлено, що першочерговість інфікування туберкульозом (ТБ/ВІЛ ко-інфекція) або ВІЛ-інфекцією (ВІЛ/ТБ ко-інфекція) у хворих на ко-інфекцію корелює з певними клінічними формами туберкульозу і, відповідно, морфологічними проявами ТБ у таких хворих. До того ж, на особливості морфологічної картини у хворих обох груп впливає ступінь імунодефіциту [29].

Як відмічає Михайловський А.М. та співав. (2014) у групі пацієнтів ТБ-ВІЛ, тобто з **первинним розвитком ТБ** й наступним ВІЛ-інфікуванням, яку вони вивчали, специфічне запалення у легенях було двостороннім і переважно проявлялося в формі фіброзно-кавернозного (ФКТ) або дисемінованого туберкульозу легень (ДТЛ) з прогресуванням у формі казеозної пневмонії. Дисемінація мала переважно середньо- та крупновогнищевий характер з ознаками злиття осередків у масивні поля казеозу. Були представлені ознаки збереженої слабкої продуктивної клітинної реакції у вигляді невеликих скупчень макрофагів з поодинокими епітеліоїдними клітинами та гігантськими багатоядерними макрофагами типу іншорідних тіл та/або Пирогова-Лангханса. Епітеліоїдноклітинні гранульоми були нечисленні, з наявністю центральних некрозів та слабо вираженими ознаками організації по периферії. Реакції відмежування специфічного запалення були виражені у вигляді пухких, хаотично розміщених колагенових волокон навколо порожнин розпаду. Фіброзні каверни у випадках прогресування ФКТ були оточені неспецифічною грануляційною тканиною та містили по периферії запальні інфільтрати, переважно з мононуклеарів. Виявляли також окремі скупчення нейтрофільних гранулоцитів, гострі пневмонієгенні каверни зі слабкою клітинною реакцією по периферії, специфічне ураження бронхів [29]. При забарвленні гістологічних препаратів за Цілем-Нільсеном в області пневмонієгенних каверн визначали масивні скупчення кислотостійких мікобактерій (КСМ). Характерною особливістю пацієнтів групи ТБ-ВІЛ було залучення у патологічний процес лімфатичних вузлів грудної порожнини з їх субтотальним казеозним некрозом та наявністю великої кількості КСМ при забарвленні за Цілем-Нільсеном [29].

Важливо відмітити, що у хворих з первинним інфікуванням на туберкульоз – група ТБ/ВІЛ ко-інфекція, у легенях завжди зберігаються ознаки специфічного

процесу, який розвинувся раніше, з наявністю вогнищ фіброзу та гіалінозу, слабко або помірно вираженою гранульоматозною реакцією з наявністю епітеліоїдних клітин. Прогресування туберкульозного процесу відбувається за рахунок лімфо-гематогенної та бронхогенної дисемінації [29].

У хворих з **первинною ВІЛ-інфекцією** додаткове інфікування туберкульозом зумовлює підвищення ризику прогресування ВІЛ-інфекції, останній процес реалізується щонайменше трьома механізмами: 1 – туберкульоз призводить до посилення ВІЛ-віремії; 2 – загальна активація імунної відповіді призводить до підвищення вмісту CD4+ клітин, які є мішенями для ВІЛ; 3 – у хворих підвищується експресія хемокінових рецепторів CCR5 та CXCR4, що зумовлює підвищену чутливість CD4+ клітин до ВІЛ [36]. Прогресування ВІЛ у таких хворих призводить до розвитку стадії СНІДу з подальшим летальним наслідком [15].

У групі хворих з первинним інфікуванням на ВІЛ, тобто варіант ВІЛ/ТБ ко-інфекція, за спостереженнями Михайловського А.М. та співав. (2014) переважав генералізований туберкульоз – 71,3% випадків, а в інших випадках діагностовані ДТЛ – 11,5%, казеозна пневмонія – 10,5%, міліарний туберкульоз – 7,3%. Двостороннє специфічне запалення протікало у вигляді міліарної або дрібно-вогнищевої дисемінації з переважанням альтеративно-ексудативних тканинних реакцій [29]. Характерними морфологічними ознаками туберкульозу легень у хворих цієї групи були наступні: 1 – відсутність характерних для туберкульозу ознак відмежування та організації вогнищ специфічного запалення та хвилеподібного характеру процесу; 2 – часто вогнища уражень мали вигляд периваскулярних гнійно-некротичних фокусів, в них були відсутні епітеліоїдноклітинні гранульози з клітинами Пирогова-Лангханса та вираженим лімфоцитарним валом; 3 – при забарвленні некротичних вогнищ за Цілем-Нільсеном в них виявляли велику кількість КСМ, у т.ч. кокові форми; 4 – вогнища, які формувалися у місці колонізації мікобактерій, були представлені клітинними інфільтратами з поліморфноядерних лейкоцитів та подальшим розплавленням некрозу з формуванням мікроабсцесів; 5 – внаслідок запальних змін судин дрібного та середнього калібру у більшості випадків виявляли деструктивні зміни респіраторного відділу, характерні для дифузного альвеолярного ушкодження [29,30]. Подібні спостереження описані у дослідженні Фролової О.П. та співав. (2003). Ці автори відмічали зниження рівня клітинного захисту у формі гіперчутливості уповільненого типу, що супроводжувалося неможливістю обмеження інфекції в організмі і, відповідно, швидкою дисемінацією збудника. Перевага альтеративно-некротичних процесів в умовах дисемінації веде до утворення багатьох, частіше дрібних, не інкапсульованих вогнищ казеїфікації або нагноєння, які містять дуже багато мікобактерій [37].

Іншим важливим фактором, який обумовлює особливості гістологічної картини туберкульозу при ко-інфекції, є рівень CD4 лімфоцитів у периферичній крові. Наразі загально прийнято, що рівень CD4 лімфоцитів є індикатором ступеня важкості імунodefіциту.

Як відмічають багато дослідників, при поступовому зниженні рівня CD4 лімфоцитів спостерігається втрата специфічних рис туберкульозного запалення у хворих на ко-інфекцію, тоді як на ранніх стадіях ВІЛ, з відносно збереженою кількістю CD4 клітин, гістологічна картина туберкульозного запалення звичайно має класичні прояви [14,24,38,39,40,41,42]. Ю.Г. Пархоменко (2004), І.Ю. Бабаєвою та співав. (2007), А.М. Михайловським (2010), В.М. Зіміною В.М. (2011), Е.В. Коржом (2011), Ю.Р. Зюзею (2014) при автопсійному дослідженні встановлено, що у померлих від ко-інфекції **з рівнем CD4-лімфоцитів нижче ніж 200 клітин/мкл** характерним для морфологічної картини є відсутність ознак хвилеподібного протікання процесу, відмічаються монотипність вогнищ специфічного запалення, гнійно-некротичний характер запалення з відсутністю продуктивного компонента, переважно периваскулярна локалізація вогнищ і деструктивний васкуліт, відмічаються виражені альтеративні процеси, хоча можуть зустрічатися поодинокі випадки з продуктивним компонентом та ексудативною реакцією [14,26,27,31,32,42,43].

Стертість клініко-лабораторних даних, зменшення специфічних проявів ТБ у хворих на ко-інфекцію в багатьох випадках для постановки діагнозу ТБ потребують його морфологічної верифікації. Як відмічає Michael B. et al. (2013), майже в половині випадків померлих від ко-інфекції, діагноз ТБ можливо було встановити тільки за результатами аутопсії [33].

Втрата рис специфічної морфологічної картини туберкульозного запалення при ко-інфекції ускладнює діагностику ТБ, оскільки морфологічна картина стає схожою на абсцедуючу бактеріальну (грибкову) пневмонію або мікотичне ураження. Але при забарвленні за Цілем-Нільсеном у некротичних масах, в цитоплазмі лейкоцитів, як правило, виявляється велика кількість кислотостійких мікобактерій [14,26,27,28,31,32].

Подібні спостереження приводять М.А. Кальфа, Т.Г. Філоненко (2013) [41]. При рівні CD4-лімфоцитів менше ніж 200 клітин/мкл у 50% випадках хворих на ко-інфекцію переважав дисемінований туберкульоз із масивним ексудативно-некротичним ураженням та відсутністю відмежованої епітеліоїдно-клітинної реакції [41,44]. Морфологічною особливістю уражених тканини цієї групи хворих є різке зниження кількості класичних туберкульозних гранульом. При мікроскопічному дослідженні у більшості полів зору препаратів визначали масивні осередки казеозного некрозу, лейкоцитарно-некротичні вогнища з відсутністю епітеліоїдних та гігантських багатоядерних клітин Пирогова-Лангханса, зі слабко вираженою лімфоцитарною інфільтрацією навколо некрозу, що свідчить про виражене пригнічення клітинної імунної відповіді [41,44].

Для таких хворих найбільш частою клінічною формою туберкульозу є генералізований ТБ. Повідомляється, що у хворих з ВІЛ/ТБ генералізована форма ТБ відмічалась у 71,4%, у 28,6% – спостерігався дисемінований ТБ легень. Прогресування туберкульозного процесу відбувається переважно за рахунок гематогенної дисемінації. Тоді як у хворих з ТБ/ВІЛ генералізований ТБ складав 53,8%, дисемінований – 24,9%,

фіброзно-кавернозний, казеозна пневмонія – по 3,8%. [29].

При імунodefіциті з кількістю CD4-лімфоцитів від 200 до 400 кл/мкл у периферичній крові морфологічна картина туберкульозного запалення характеризується гострим прогресуванням туберкульозу з перевагою альтеративно-ексудативних процесів, проте біля деяких вогнищ має місце продуктивна реакція у вигляді невеликої кількості епітеліоїдних та гігантських клітин [28,31,42]. Кальфа М.А та Філоненко Т.Г. (2013) спостерігали у 31% випадків хворих на ко-інфекцію (варіант ДТЛ/ВІЛ) з таким рівнем CD4-лімфоцитів переважання дисемінованого туберкульозу зі значним ексудативно-некротичним ураженням та відсутністю відмежованої епітеліоїдно-клітинної реакції [41]. За даними Зюзі Ю.Р. (2014) у хворих цієї групи продуктивний компонент запалення представлений слабко, характерна згладженість ознак гранульоматозного процесу [32]. За спостереженнями Зіміної В.М. (2012) туберкульоз, який розвивався при імунodefіциті рівня 200-349 CD4+ клітин/мкл, характеризувався вже значними відмінностями у порівнянні з класичним туберкульозним запаленням, виявлялося ураження внутрішньогрудних лімфовузлів, плеври, нерідко мала місце міліарна дисемінація [45].

При кількості CD4-лімфоцитів більше 500 кл/мкл гістологічні зміни при туберкульозі звичайно представлени класичними туберкульозними гранульомами з казеозним некрозом у центрі, ураження обмежується легенеvim компонентом. Подібні морфологічні характеристики при вказаному рівні CD4-лімфоцитів спостерігали Кальфа М.А., Т.Г. Філоненко Т.Г. (2013) [41]. За їх дослідженням у 19% випадків хворих на ко-інфекцію (ДТЛ/ВІЛ) в гістопрепаратах переважав продуктивний тип реакції з перевагою активних гранульом та великими вогнищами казеозного некрозу, лімфоцитами по периферії, численними епітеліоїдними та багатоядерними клітинами Лангханса. Гістологічна картина туберкульозу була схожа на подібну при моно-інфекції [41]. І за спостереженнями Зюзі Ю.Р. та співав. (2014) для цієї групи хворих характерне типове продуктивне гранульоматозне запалення [32].

Як відмічають Магора Н.А. та співав. (2018) у хворих з ко-інфекцією особливо зляккісно, з вираженим прогресуванням, має перебіг хіміорезистентного туберкульозу (ХРТБ), що можна пояснити формуванням при варіанті ХРТБ/ВІЛ глибокої імуносупресії, створенням передумов щодо виникнення синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ). Крім того, автори не виключають розвитку патоморфологічних особливостей ТБ у хворих на ко-інфекцію на фоні протитуберкульозної та антиретровірусної терапії, особливо при тривалих термінах лікування [46].

Особливістю туберкульозної інфекції, на відміну від більшості інших вторинних захворювань (у т.ч. інших бактеріальних інфекцій, які розвиваються на пізніх стадіях ВІЛ-інфекції), є можливість її приєднання на будь-якій стадії ВІЛ-інфекції, при будь-якій кількості CD4-лімфоцитів [14].

Іншим важливим чинником у діагностиці ТБ при ко-інфекції є можливість поєданого ураження легень декількома опортуністичними інфекціями, особливо на 3-4 клінічних стадіях ВІЛ-інфекції [47]. У цієї

категорії хворих існуючі традиційні алгоритми діагностики туберкульозу втрачають свою актуальність [14].

Характерною особливістю хворих на ВІЛ-ТБ є досить часте поєднання ураження легень та інших органів з такими вторинними інфекціями як пневмоцистна пневмонія (12%), бактеріальні та вірусні пневмонії (24%), криптококоз (8%), ЦМВ-пневмонія (9%), а також мікобактеріози, кандидоз стравоходу, саркома Капоші, тощо [29,48,49,50].

Особливо високий ризик приєднання вторинної патології спостерігається у хворих з ко-інфекцією, у яких рівень CD4-лімфоцитів нижче 300 клітин в 1 мкл крові. У цих випадках відсутність характерної рентгенологічної картини не відмінняє наявності специфічного ураження і потребує морфологічного дослідження [46]. Зокрема, І.Ю. Бабаєва у своєму дослідженні показала, що більшість пацієнтів з таким рівнем CD4-лімфоцитів був виставлений помилковий діагноз позагоспітальної пневмонії. В результаті аналізу летальних наслідків серед дорослих хворих з ВІЛ-інфекцією м. Москви було встановлено, що частота клінічно не розпізнаних, вторинних захворювань (основним з яких був туберкульоз) у пацієнтів, які лікувалися в не спеціалізованих клініках, становила до 50% [51].

За даними Зіміної В.М. у 55,5% хворих з ко-інфекцією та кількістю CD4+ лімфоцитів менше 50 клітин/мкл, окрім туберкульозу, діагностували ще одне чи декілька СНІД-індикаторних захворювань [52].

Тому важливим елементом морфологічної діагностики патології легень при ко-інфекції є вчасне проведення не тільки диференційної діагностики туберкульозу з вторинною патологією, але також морфологічне виявлення усіх асоційованих опортуністичних інфекцій в кожному випадку ВІЛ з наявністю ураження легень.

За даними літератури, захворювання легень у пацієнтів з ВІЛ/СНІД можуть викликатися багатьма інфекційними агентами та, крім того, у 80% померлих хворих з ВІЛ-інфекцією виявляється асоціація різної легеневої патології [53,54].

Як справедливо відмічає Зіміна В.М. (2017), одним з головних факторів, що визначають труднощі морфологічної діагностики туберкульозу є той факт, що жоден з елементів гранульоми не є патогномічним для туберкульозу та з більшою або меншою вірогідністю спостерігається більш ніж при 70 гранульоматозних процесах [35]. Вона (2014) виявила, що більш аніж у половини хворих на пізніх стадіях ВІЛ-інфекції клінічна симптоматика пов'язана з іншими вторинними захворюваннями, що значно ускладнює проведення диференційної діагностики туберкульозу у таких хворих [34,55].

Усі вище вказані особливості ко-інфекції доводять, що при стертості, атипичних клінічних проявах туберкульозу, на фоні приєднання вторинної патології (особливо на пізніх стадіях ВІЛ-інфекції), єдиним методом постановки діагнозу туберкульозу у цих хворих є виявлення мікобактерій туберкульозу (в спеціалізованих мікробіологічних лабораторіях – їх типування) у тканинах хворого. Найбільш простим та доступним гістологічним методом виявлення мікобактерій у парафінових зрізах залишається їх гісто-

хімічне забарвлення за Цілем-Нільсеном. Чутливість методу знаходиться в межах 40-80% та залежить від активності процесу, діагностичне значення мають тільки паличковидні форми бактерій [2,25]. При імунodefіциті тяжкого ступеня (рівень CD4 лімфоцитів менш ніж 200 кл/мкл) в некротичних масах, у цитоплазмі лейкоцитів при забарвленні за Цілем-Нільсеном, як правило, виявляється велика кількість кислотостійких бактерій [28,31]. Аналогічні результати представлені Зіміною В.М. (2012), а саме, за її спостереженнями у хворих на ко-інфекцію з рівнем CD4-лімфоцитів менш ніж 100 клітин/мкл, визначається велика кількість МБТ у легеневій тканині внаслідок лімфогематогенної дисемінації (у частини хворих – за рахунок бронхо-нодулярних норичь) [44].

Іншою проблемою у морфологічній діагностиці туберкульозу при ко-інфекції, як зазначають Цинзерлінг В.М., Свистунов В.В. та співав. (2014), є низька чутливість забарвлення за Цілем-Нільсеном, коли практично не виявляються типові КСБ, а спостерігаються кокові форми різного розміру, незвичної форми патогени, зі змінами тинкторіальних властивостей мікобактерій [9,56].

Наразі морфологічне виявлення КСБ можна також проводити з використанням флуоресцентного методу, чутливість якого більша за чутливість методу Ціля-Нільсена, хоча його використання потребує спеціального вартісного обладнання, – люмінесцентні мікроскопи наявні лише в поодиноких лабораторіях України [25,57]. Окрім того, зараз активно розробляються та впроваджуються в практичну патоморфологію імуногістохімічні методи виявлення МБТ [58,59,60,61].

Окремо слід зупинитися на питанні можливості морфологічної діагностики у хворих з ВІЛ-інфекцією наявності різних мікобактеріозів. Відомо, що морфологічні ознаки туберкульозу та нетуберкульозних мікобактерій практично однакові [10]. Тому загалом прийнято, що остаточна верифікація виду мікобактерії проводиться **тільки** при мікробіологічному дослідженні [9,25]. Як відмічає Пантелєєв А.М. (2017), більшість випадків мікобактеріозів у ВІЛ-інфікованих викликають *M. avium* (94,5%) [62].

Важливим компонентом перебігу ко-інфекції є ризик розвитку гострого дифузного альвеолярного ураження легень. Клінічному гострому респіраторному дистрес-синдрому дорослих відповідають морфологічні прояви структурно-функціональних порушень тканини легень, субстратом яких є дифузне альвеолярне пошкодження (ДАП). Встановлено, що ДАП виявляється набагато частіше у пацієнтів з поєднаною патологією туберкульоз-ВІЛ-інфекція, коли судинні зміни найбільш виражені, порівняно з прогресуючим перебігом дисемінованого туберкульозу легень без ВІЛ [41]. Морфологічними ознаками ДАП є внутрішньо-альвеолярний набряк, розвиток вогнищ інтерстиціального та перибронхіального фіброзу, формування масивних ділянок ателектазів та дистелектазів, розвиток емфіземи. В альвеолах серед еозинофільної набрякової рідини можуть визначатися сидерофаги, еритроцити, десквамовані альвеолоцити. Крім того, більшості полів зору можна спостерігати значні ділянки казеозного некрозу, оточені по периферії широкою лімфоцитарною зоною, невеликою кількістю епітелі-

оїдних клітин та поодинокими клітинами Лангханса, що також свідчить про пригнічення макрофагальної ланки клітинного імунітету [41].

Удосконалення та підвищення ефективності методів морфологічної діагностики туберкульозу легень у хворих на ко-інфекцію, залучення максимального комплексу морфологічних методик, і, що важливо, їх своєчасна затребуваність, залишаються актуальною задачею сучасної патоморфології в галузі протитуберкульозної служби.

При атипівості морфологічної картини у хворих на ко-інфекцію для підтвердження діагнозу туберкульозної інфекції на ранніх етапах розвитку ТБ (або при підозрі на інфікування ТБ) мають застосовуватися мікробіологічні, імунологічні, молекулярно-генетичні та інші методи ранньої діагностики ТБ [61,63,64].

Висновки. Особливості морфологічної картини ураженої тканини легень у хворих на ко-інфекцію ВІЛ-ТБ різною мірою обумовлені наступними чинниками: первинністю інфікування ВІЛ або ТБ, стадією розвитку ТБ та ВІЛ, ступенем імунodefіциту, клінічною формою туберкульозу.

Загальною рисою перебігу ко-інфекції (типів ВІЛ/ТБ або ТБ/ВІЛ) є досить швидке прогресування патологічного процесу, його генералізація з ураженням різних органів, не типовість морфологічних проявів ТБ, зокрема, значне переважання альтеративного компоненту запалення над продуктивним. Генералізована форма ТБ характерна для хворих з первинним інфікуванням ВІЛ, тобто, з ко-інфекцією типу ВІЛ-ТБ.

Головною клінічною формою ТБ на пізніх стадіях ВІЛ є лімфо-гематогенний генералізований ТБ, який обумовлює розвиток ускладнень, приєднання опортуністичних хвороб, прискорює летальність у таких випадках.

Морфологічні прояви туберкульозу при ВІЛ-інфекції на пізніх стадіях набувають найбільш атипових проявів, що ускладнює прижиттєву верифікацію туберкульозу, обумовлює несвоєчасну постановку діагнозу, гальмує вибір адекватної терапії та підвищує рівень смертності від ко-інфекції.

Морфологічні зміни у легенях хворих на ко-інфекцію значною мірою залежать від приєднання інших опортуністичних хвороб, що практично завжди спостерігається у хворих з ВІЛ/ТБ та рідше – у хворих з ТБ/ВІЛ.

Таким чином, враховуючи різноманітність та ефективність різних сучасних діагностичних методів туберкульозу легень при ко-інфекції, гістологічний метод розглядається на світовому рівні як альтернативний метод вибору діагностики ТБ легень, та найбільш часто застосований при поза легеневих формах ураження. Враховуючи швидко прогресуючий перебіг ко-інфекції без відповідного лікування, алгоритм її діагностики вимагає використання ранніх швидких імунологічних та молекулярно-генетичних методів діагностики, паралельно з класичними морфологічними методами.

Отже, оптимізація та раннє виявлення МБТ при ко-інфекції тісно пов'язані з орієнтацією лікарів на необхідність обстеження хворих з ВІЛ-інфекцією на виявлення МБТ, а хворих з ТБ на підтвердження або виключення наявності ВІЛ-інфекції.

Література

1. List NAMN Ukrainy 308/860 vid 16.04.2018 r. "Napryamki naukovih doslidzhen' NAMN Ukrainy na termin 2019-2021 rr.". [in Ukrainian].
2. Rozporyadzhennya Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 27.12.2017 r. №1011-r pro "Pro skhvalennya Konceptii Zagal'noderzhavnoi cil'ovoi social'noi programi protidii zahvoryuvannyu na tuberkul'oz na 2018-2021 rok". [in Ukrainian].
3. Feshchenko Yul. "Aktual'ni pitannya likuvannya hvorih na tuberkul'oz v period reformuvannya ohoroni zdorov'ya ta protituberkul'oznoi sluzhbi v Ukraini": informacijnij byuletень do Vsesvitn'ogo ta Vseukrayns'kogo dnya borot'bi z tuberkul'ozom. 24 bereznya 2017 r. DU NIFP im. F.G. Yanovs'kogo. Kyiv; 2017. 4 s. [in Ukrainian].
4. WHO Global Tuberculosis Report. WHO. Geneva: WHO; 2017. 249 p.
5. WHO Global Tuberculosis Report. WHO. Geneva: WHO; 2016. 214 p.
6. Krasnyuk VEh. Ko-infekciya: VICH/SPID s tuberkulezom i gepatotrofnymi virusami. Svezhij vzglyad na slozhnyj vopros. Tuberkul'oz. Legenevi hvorobi. VIL-infekciya. 2014;3(18):79. [in Russian].
7. Masyuk LA, Nedospasova OP. Osnovni tendencii epidemiologichnogo procesu ko-infekcii TB/VIL v Ukraini. Ukrayns'kij pul'monologichnij zhurnal. 2017;2:113-4. [in Ukrainian].
8. Konceptiya zagal'noderzhavnoi cil'ovoi social'noi programi protidii zahvoryuvannyu na tuberkul'oz na 2017-2021 roki. Tuberkul'oz. Legenevi hvorobi. VIL-infekciya. 2017;1(28):5-11. [in Ukrainian].
9. Cinzerling VA. VICH-infekciya i tuberkulez. Problemy kliniko-morfologicheskikh sopostavlenij. Medicinskij akademicheskij zhurnal. 2013;13,4:87-91. [in Russian].
10. Erohin VV, Gedymin LE, Lepekha LN, Zyuzya YuR, Burceva SA, Prohodcev DN. Osobennosti morfologii lekarstvenno-ustojchivogo tuberkul'ozu. Tuberkulez segodnya: materialy VII Rossijskogo s'ezda ftiziatrov. M: BINOM; 2003. s. 66. [in Russian].
11. Lanjewar DN. The Spectrum of Clinical and Pathological Manifestations of AIDS in a Consecutive Series of 236 Autopsied Cases in Mumbai, India. Pathology Research International. 2011; Article ID 547618: 12 p. DOI: 10.4061/2011/547618
12. Todoriko LD. Aktual'ni pitannya ko-infekcii VIL/tuberkul'ozu v Ukraini, zokrema na Bukovini. Klinichna imunologiya, alergologiya, infektologiya. 2011;9-10(48-49):22-5. [in Ukrainian].
13. Mel'nik VP, Svitlichna TG. Zahvoryuvanist' ta letal'nist' hvorih na tuberkul'oz u poednanni z VIL-infikuvannyam ta SNIDom. Ukr. pul'monol. zhurnal. 2006;2:34-6. [in Ukrainian].
14. Zimina VN, Kravchenko AV, Viktorova IB. Epidemiologiya, techenie i osobennosti lecheniya tuberkuleza u bol'nyh VICH-infekcij. Medicina v Kuzbasse. 2011;10,3:6-13. [in Russian].
15. Bruchfeld J, Correia-Neves M, Källenius G. Tuberculosis and HIV coinfection. Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2015;5:a017871.
16. Todoriko LT, Petrenko VI, Vol'f SB, Kuzhko MM, Gel'berg IS, Alekso IS, i dr. Mul'tirezistentnyj tuberkulez i ko-infekciya VICH/TB: osobennosti ehpidemicheskoi situacii v Ukraini i Belarusi. Tuberkul'oz. Legenevi hvorobi. VIL-infekciya. 2017;1(28):10-5. [in Russian].
17. Moskalyuk VD, Kolotilo TR. Problema VIL-asocijovanogo tuberkul'ozu v Ukraini. Infekcijni hvorobi. 2018;2(92):5-13. [in Ukrainian].
18. Chou S-H S, Prabhu SJ, Crothers K, Stern E J, Godwi JD, Pipavath SN. Thoracic diseases associated with HIV infection in the era of antiretroviral therapy: clinical and imaging findings. RadioGraphics. 2014;34:895-911.
19. Dominique JK, Ortiz-Osorno AA, Fitzgibbon J, Gnanashanmugam D, Gilpin C, Tucker T, et al. Implementation of HIV and tuberculosis diagnostics: the importance of context. HIV/TB diagnostics: importance of context. CID. 2015;61(3):119-25.
20. Macegora NA. Poshirenist' VIL/SNID, virusnogo gepatitu S ta ko-infekcii VIL/virusnij gepatit S u hvorih na tuberkul'oz v zalezhnosti vid chutlivosti mikobakterij. Tuberkul'oz. Legenevi hvorobi. VIL-infekciya. 2014;1:106-7. [in Ukrainian].
21. Chamie G, Luetkemeyer A, Charlebois E, Havlir DV. Tuberculosis as part of the natural history of HIV infection in developing countries. Clin Infect Dis. 2010 May 15;50(3):245-54. DOI: 10.1086/651498
22. Chiang CY. Drug-resistant tuberculosis: past, present, future. Respirology. 2010;15:413-32.
23. Rekalova OM, Bilogorceva OI, Koval' NG. Imunologichni metodi diagnostiki tuberkul'ozu. Tuberkul'oz. Legenevi hvorobi. VIL-infekciya. 2017;1(28):75-83. [in Ukrainian].
24. Joyelle K Dominique, Alberto A Ortiz-Osorno, Joseph Fitzgibbon, Devasena Gnanashanmugam, Christopher Gilpin, Timothy Tucker, et al. Implementation of HIV and Tuberculosis Diagnostics: The Importance of Context Diagnostics: The Importance of Context. HIV/TB Diagnostics: Importance of Context. CID. 2015;61 (Suppl 3):119.
25. Purohit M, Tehmina M. Laboratory diagnosis of extra-pulmonary tuberculosis (EPTB) in resource-constrained setting: state of the art, challenges and the need. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2015 Apr;9(4):EE01-EE06.
26. Korzh EV, Sadovnik EE, Dzhdzheia TV, Pavenko OV, Mozgovoj VV, Miroshnichenko DS, i dr. Osobennosti morfologicheskikh proyavlenij tuberkuleza na fone VICH-infekcii. Zhurn. akademii medichnih nauk Ukrainy. 2011;17,3:254-63. [in Russian].
27. Parhomenko YuG, Tishkevich OA, Shahgil'dyan VI. Analiz letal'nyh iskhodov sredi VICH-inficirovannyh vzroslyh bol'nyh Moskvy za 2002-2003 gg. Infekcionnye bolezni. 2004;2,3:72-4. [in Russian].
28. Kornilova ZH, Zyuzya YuR, Alekseeva LP, Parhomenko YuG, Erohin VV. Kliniko-morfologicheskie osobennosti techeniya tuberkuleza pri VICH-infekcii. Problemy tuberkuleza. 2008;10:13-20. [in Russian].
29. Mihajlovskij AM, Lepekha LN, Erohin VV. Morfologiya tuberkuleza, sochetannogo s VICH-infekcij (po dannym patologo-anatomicheskogo issledovaniya). Tuberkulez i bolezni legkih. 2014;10:65-70. [in Russian].
30. Mihajlovskij AM, Lepekha LN, Sazykin VL. Chastota vyjavleniya i priznaki diffuznogo al'veolyarnogo povrezhdeniya pri ostro-progressivnyj tuberkuleze legkih i ego sochetanii s VICH-infekcij. Probl. tuberkuleza. 2013;2:56-61. [in Russian].
31. Babaeva IYu, Avdeeva MG, Gedymin LE, Chumachenko GV, Adamchik NYu, Konchakova AA. Osobennosti tkanevyh reakcij immunokompetentnyh organov pri disseminirovannom tuberkuleze na raznyh stadiyah VICH-infekcii. Epidemiologiya i infekcionnye bolezni. 2015;2:12-8. [in Russian].
32. Zyuzya YuR, Zimina VN, Al'vares-Figeroa MV, Parhomenko YuG, Dolgova EA. Morfologicheskaya harakteristika VICH-associirovannogo tuberkuleza v zavisimosti ot kolichestva CD4 – limfocitov v krovi. Arhiv patologii. 2014;5:33-7. [in Russian].
33. Smith MB, Boyars MC, Veasey S, Woods GL. Generalized tuberculosis in the acquired immune deficiency syndrome. A clinicopathologic analysis based on autopsy findings. Arch Pathol Lab Med. September. 2000;124:1267-74.
34. Kirwan DE, Ugarte-Gil C, Gilman RH, Hasan Rizvi SM, Gustavo Cerrillo G, Cok J. Histological examination in obtaining a diagnosis in patients with lymphadenopathy in Lima, Peru. Am. J. Trop. Med. Hyg. 2017;97(4):1271-6.
35. Zimina VN, Degtyareva SYu, Beloborodova EN, Solov'eva AV, Kulabuhova EI, Burakova MV, i dr. Sovremennye podhody k diagnostike tuberkuleza u vzroslyh: materialy IY mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoi konferencii «Aktual'nye voprosy sovershenstvovaniya medicinskoj pomoshchi»: «Meshcherskie vstrechi», Ryazan', 22-23 marta 2017 g. Ryazan'. 2017. 38 s. [in Russian].
36. Petrenko VI, Dolins'ka MG, Rozmatovs'ka OM. Pozalegenevij i miliarnij tuberkul'oz u hvorih na ko-infekciju tuberkul'oz/VIL. Tuberkul'oz. Legenevi hvorobi. VIL-infekciya. 2018;1:91-100. [in Ukrainian].
37. Frolova OP, Solov'eva IP. K patogenezu tuberkuleza u bol'nyh VICH-infekcij. Materialy VII Rossijskogo s'ezda ftiziatrov, Moskva, 3-5 iyunya 2003. Tezisy dokladov. Moskva; 2003. [in Russian].
38. Erohin VV. O nekotoryh mekhanizmah patogenezu tuberkuloza. Problemy tuberkuloza. 2009;11:3-9. [in Russian].
39. Babaeva IYu, Zemskova ZS, Gedymin LE, Demihova OV. Patomo-morfologicheskie osobennosti tuberkuloza legkih na raznyh stadiyah VICH-infekcii (po dannym avtopsiu). Problemy tuberkuloza i bolezni legkih. 2007;12:38-42. [in Russian].
40. Afessa B, Green W, Chiao J. Pulmonary Complications of HIV Infection: Autopsy Findings. Chest. 1998;113,5:1225-9.
41. Kal'fa MA, Filonenko TG. Morfologicheskie osobennosti disseminirovannogo tuberkuleza legkih na fone VICH-infekcii v zavisimosti ot stepeni ugneteniya immuniteta. Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik. 2013;16,4(64):65-70. [in Russian].

42. Kouassi B, N'Gom A, Horo K, Godé C, Ahui B, Emvoudou NM, et al. Correlation of the manifestations of tuberculosis and the degree of immunosuppression in patients with HIV. *Rev Mal Respir.* 2013 Sep;30(7):549-54.
43. Mihajlovskij AM. Kliniko-patomorfologicheskaya kartina tuberkuleza na pozdnykh stadiyah VICH-infekcii (po dannym avtopsiy). *Mater. nauch. trudov (k 85-letiyu so dnya rozhdeniya zasl. deyatelya nauki, prof. M.M. Averbaha).* M.; 2010. s. 250-3. [in Russian].
44. Voronenko YuV, Shekery OG, Feshchenko Yul, redaktory. Aktual'ni pitannya ftiziatrii v praktici simejnogo likarya: posibnik dlya likariv. Kiyv: Zaslavs'kij; 2015. [in Ukrainian].
45. Zimina VN. Sovershenstvovanie diagnostiki i ehffektivnost' lecheniya tuberkuleza u bol'nykh VICH-infekciej pri razlichnoj stepeni immunosupressii: dis. dok. med. nauk.: 14.01.16: zashchishchena 19.06.2012: utverzhdena 2012. Zimina Vera Nikolaevna. M.: 2012. 299 s. Inv. № 7701723201. [in Russian].
46. Magora NA, Kaprosh AV. Efektivnist' zastosuvannya imunoglobulinu –G u hvorih na HRBT/VIL u stani viraznoї immunosupresii, za danimi gematologichnih doslidzhen'. *Tuberkul'oz. Legenevi hvorobi. VIL-infekciya.* 2018;1(32):41-7. [in Ukrainian].
47. Zimina VN, Vasil'eva IA, Kravchenko AV, Zyuzya YuR, Samojlova AG. Diagnostika tuberkuleza u bol'nykh VICH-infekciej. *Tuberkulez i bolezni legkih.* 2014;10:3-10. [in Russian].
48. Todoriko LD. Aktual'ni pitannya ko-infekcii VIL/tuberkul'ozu u Ukraini, zokrema na Bukovin. *Klinichna imunologiya, alergologiya, infektologiya.* 2011;9-10(48-49):22-5. [in Ukrainian].
49. Litvinova NG, Kravchenko AV, Shahgil'dyan VI, Leonov ML, Morozova SV, Serebrovskaya LV, i dr. Porazhenie nizhnih dyhatel'nykh putej u bol'nykh VICH-infekciej. *Epidemiol. i infekcionnye bolezni.* 2004;4:24-7. [in Russian].
50. Maximous S, Huang L, Morris A. Evaluation and diagnosis of HIV-associated lung disease. *Semin Respir Crit Care Med.* 2016;37:199-213.
51. Parhomenko YuG, Zyuzya YuR, Fligil' DM. Differencial'naya diagnostika destruktivnykh porazhenij legkih pri VICH-associrovannykh infekciyakh. *Arhiv patologii.* 2011;1:9-12. [in Russian].
52. Zimina VN, Kravchenko AV, Zyuzya YuR, Batyrov FA, Popova YuG. Osobennosti techeniya tuberkuleza v sochetanii s drugimi vtorichnymi zaboлевaniyami u bol'nykh s VICH-infekciej VICH-infekciya i immunosupressii. 2011;3,3:45-51. [in Russian].
53. Bartlett DZh, Gallant Dzh, Fam P. Klinicheskie aspekty VICH-infekcii 2009-2010. M.; 2010. 490 s. [in Russian].
54. Krofton DZh, Horn N, Miller F. Klinika tuberkuleza: per. s angl. M.: Medicina; 1996. 200 s. [in Russian].
55. Zimina VN, Kravchenko AV, Zyuzya YuR, Vasil'eva IA. Diagnostika i lechenie tuberkuleza v sochetanii s VICH-infekciej. M.: GEHOTAR – Media; 2015. 240 s. [in Russian].
56. Cinzerling VA, Svistunov VV. Tuberkulez v sochetanii s VICH infekciej: kliniko-morfologicheskie aspekty. *Tuberkulez i bolezni legkih.* 2014;4:56-60. [in Russian].
57. Bagrij MM, Dibrova VA, Popadinec' OG, Grishchuk MI. Metodiki morfologichnih doslidzhen'. Vinnicya: Nova kniga; 2016. 328 s. [in Ukrainian].
58. Méndez-Samperio P. Diagnosis of tuberculosis in HIV co-infected individuals: current status, challenges, and opportunities for the future. *Int J Infect Dis.* 2015;32:152-5.
59. Kuzovkova SD, Liskina IV, Zagaba LM. Vznachennya lokalizacii ta harakteru ekspresii mikobakterial'nykh antigeniv vidnosno riznih struktur legenevoi tkani pri tuberkul'ozmah legen'. *Visnik problem biologii i medicini.* 2017;2(136):314-8. [in Ukrainian].
60. Zyuzya YuR, Zimina VN, Parhomenko YuG, Al'vares Figeroa MV, Dolgova EA. Korrelyaciya morfologicheskikh priznakov tuberkuleza i sostoyaniya immunnogo statusa pri VICH-infekcii. *Tuberkulez i bolezni legkih.* 2014;11:48-53. [in Russian].
61. Cinzerling VA, Agapov MM. Sovremennyye podhody k morfologicheskoy diagnostike tuberkuleza. *Tuberkulez i bolezni legkih.* 2017;2:7-12. [in Russian].
62. Panteleev AM, Nikulina OV, Hristusev AS, Dracheva MS, Sokolova OS, Zonova AV. Differencial'naya diagnostika tuberkuleza i mikobakterioza u bol'nykh VICH-infekciej. *Tuberkulez i bolezni legkih.* 2017;95,10:47-52. [in Russian].
63. Viktorova IB, Degtyareva SYu, Kulabuhova EI, Beloborodova EN, Zimina VN. Obnaruzhenie Mycobacterium tuberculosis v mokrote u bol'nykh ko-infekciej VICH/tuberkulez razlichnymi metodami (obzor literatury). *Zhurnal infektologii.* 2018;10,2:424-9. [in Russian].
64. Makarov PV. Ko-infekciya TB i VICH: obzor literatury. *Verhnevolzhskij med. zh.* 2018;17,1:37-41. [in Russian].

ОСОБЛИВОСТІ ТА ТРУДНОЩІ МОРФОЛОГІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ ПРИ КО-ІНФЕКЦІЇ ТУБЕРКУЛЬОЗ/ВІЛ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Лисенко О. В.

Резюме. Огляд присвячений одному з актуальних завдань сьогодення – морфологічній діагностиці туберкульозу у поєднанні з ВІЛ-інфекцією. Останні десятиріччя в Україні спостерігається неухильне зростання частоти випадків зазначеної ко-інфекції, що обумовлює важливість своєчасної її діагностики, і що відображено в низці публікацій. Представлені сучасні підходи в морфологічній діагностиці туберкульозу/ВІЛ, які доводять, що гістологічні прояви саме туберкульозного ураження залежать від першочерговості інфікування хворих ВІЛ або ТБ (ВІЛ/ТБ або ТБ/ВІЛ), від ступеня імунodefіциту, можливості приєднання інших вторинних інфекцій. Представлені дослідження, в яких встановлено, що при варіанті першочергового зараження ВІЛ-інфекцією, а потім туберкульозом переважають генералізовані форми останнього, спостерігається атиповість морфологічних змін у легенях, з переважанням альтеративно-некротичних ознак та слабка гранульоматозна реакція. Навпаки, при первинному інфікуванні туберкульозом, а потім ВІЛ, у легеневій тканині, як правило, зберігаються ознаки специфічного запального процесу у формі фіброзно-кавернозного або дисемінованого туберкульозу легень, хоча водночас виявляються морфологічні ознаки прогресування туберкульозу в формі казеозної пневмонії.

Відмічено, що основною морфологічною характеристикою легень при ко-інфекції є різного ступеня втрата специфічних для туберкульозу морфологічних ознак, яка залежить від рівня імунodefіциту, маркером якого є кількість CD4+–лімфоцитів у крові. При імунodefіциті з рівнем CD4+–лімфоцитів у крові менше 150-200 кл/мкл морфологічна картина легень стає схожою на абсцедуючу пневмонію зі значним некротичним компонентом, поодинокими гранульомами та відсутністю клітин Пирогова-Ланганса. При легкому імунodefіциті (кількість CD4-клітин більше 500 на мкл крові) у легеневій тканині спостерігається типове гранульоматозне запалення.

Представлені сучасні гістологічні методи виявлення кислото-стійких бактерій у тканинах, які застосовуються в практичній медицині, але недостатньо усіх їх є неможливість встановлення саме виду мікобактерії. Останнє залишається прерогативою мікробіологічних досліджень.

Наведені дані, що приєднання множини опортуністичних інфекцій у хворих з ко-інфекцією, особливо на пізніх стадіях ВІЛ, досить ускладнює діагностику та часто призводить до затримки правильного діагнозу. Для ранньої своєчасної діагностики туберкульозу при ко-інфекції найбільш доцільним є проведення комплексу діагностичних процедур, зокрема сучасних швидких молекулярно-генетичних, імунологічних методів діагностики, які, при невизначеності результату, потребують додаткового застосування класичних та удосконалених морфологічних методів діагностики туберкульозу.

Ключові слова: ко-інфекція, туберкульоз/ВІЛ-інфекція, діагностика, CD4+–лімфоцити.

ОСОБЕННОСТИ И СЛОЖНОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ ПРИ КО-ИНФЕКЦИИ ТУБЕРКУЛЕЗ/ВИЧ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Лысенко О. В.

Резюме. Обзор посвящен одной из актуальных задач современности – морфологической диагностике туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Последние десятилетия в Украине наблюдается постоянный рост частоты случаев указанной ко-инфекции, что обуславливает важность своевременной ее диагностики, и что отражено в ряде публикаций. Представлены современные подходы в морфологической диагностике туберкулеза/ВИЧ, которые доказывают, что гистологические признаки именно туберкулезного поражения зависят от первоочередности инфицирования больных ВИЧ или ТБ (ВИЧ/ТБ или ТБ/ВИЧ), от степени иммунодефицита, возможного присоединения других вторичных инфекций. Представлены исследования, в которых установлено, что при варианте первичного заражения ВИЧ-инфекцией, а затем туберкулезом преобладают генерализованные формы последнего, наблюдается атипия морфологических изменений в легких, с преобладанием альтеративно-некротических проявлений и слабая гранулематозная реакция. Наоборот, при первичном инфицировании туберкулезом, а затем ВИЧ, в легочной ткани, как правило, сохраняются признаки специфического воспалительного процесса в форме фиброзно-кавернозного или диссеминированного туберкулеза легких, хотя одновременно определяются морфологические признаки прогрессирования туберкулеза в форме казеозной пневмонии.

Отмечено, что главной морфологической характеристикой легких при ко-инфекции является разная степень утрата специфических для туберкулеза морфологических признаков, которая зависит от уровня иммунодефицита, маркером которого считается количество CD4+-лимфоцитов в крови. При иммунодефиците с уровнем CD4+-клеток в крови менее 150-200 кл/мкл морфологическая картина легких становится похожей на абсцедирующую пневмонию со значительным некротическим компонентом, единичными гранулемами и отсутствием клеток Пирогова-Лангханса. При легком иммунодефиците (количество CD4-клеток больше 500/мкл крови) в ткани легких наблюдается типичное гранулематозное воспаление.

Представлены современные гистологические методы выявления кислотоустойчивых бактерий в тканях, которые применяются в практической медицине, но их общим недостатком является невозможность определения вида микобактерии. Последнее остается прерогативой микробиологического исследования.

Приведены данные, что присоединение многочисленных оппортунистических инфекций у больных с ко-инфекцией, особенно на поздних стадиях ВИЧ, значительно осложняет диагностику и часто приводит к задержке правильного диагноза. Для ранней своевременной диагностики туберкулеза при ко-инфекции наиболее целесообразным является выполнение комплекса диагностических процедур, в частности, современных быстрых молекулярно-генетических, иммунологических методов диагностики, которые, при неопределенности результатов, требуют дополнительного использования классических и усовершенствованных морфологических методов диагностики туберкулеза.

Ключевые слова: ко-инфекция, туберкулез/ВИЧ-инфекция, диагностика, CD4+-лимфоциты.

FEATURES AND DIFFICULTIES OF MORPHOLOGICAL DIAGNOSTICS OF PULMONARY TUBERCULOSIS AT CO-INFECTION TB/HIV (LITERATURE REVIEW)

Lysenko O. V.

Abstract. The review is devoted to one of the urgent tasks of our time – the morphological diagnostics of tuberculosis in association with HIV infection. The last decades in Ukraine there has been a continuous increasing of the incidence of cases of co-infection, which makes it important a diagnosis in-time, and that is reflected in a number of publications. Modern approaches to the morphological diagnosis of tuberculosis/HIV are presented, which prove that the histological signs of a tuberculosis lesion depend on the priority of infection of patients by HIV or TB (HIV/TB or TB/HIV), on the degree of immunodeficiency, and possible joining of other secondary infections.

There are presented studies in which it was established that in the case of a primary infection by HIV infection, and then tuberculosis, the generalized forms of the latter predominate, atypia of morphological changes in lung tissue is observed, with a predominance of alterative-necrotic manifestations and a weak granulomatous reaction. On the contrary when primary infection is tuberculosis, and then HIV, in the lung tissue signs of a specific inflammatory process in the form of fibro-cavernous or disseminated pulmonary tuberculosis usually remain, although the morphological signs of progression of tuberculosis in the form of caseous pneumonia are revealed simultaneously.

It is noted that the main morphological characteristic of the lungs during co-infection is the varying degree of loss of morphological signs specific for tuberculosis, which depends on the level of immunodeficiency, the last is determined by CD4 + lymphocyte count in the blood. With immunodeficiency with a level of CD4 + cells in the blood less than 150-200 cells/ μ l, the morphological picture of the lungs becomes similar to abscess pneumonia with a significant necrotic component, single granulomas and the absence of multi-nuclear giant cells. In case of mild immunodeficiency (the number of CD4 cells is more than 500/ μ l in blood), typical granulomatous inflammation is observed in the lung tissue.

Modern histological methods for identifying of acid-resistant bacteria in tissues that are used in practical medicine are presented, but their common drawback is the impossibility of determining the type of mycobacterium. The latter remains the prerogative of microbiological research.

There is evidence that the joining of numerous opportunistic infections in patients with co-infection, especially in the late stages of HIV, greatly complicates the diagnosis and often leads to a delay in correct diagnosis. For early timely diagnostics of tuberculosis at co-infection, it is most appropriate to perform a set of diagnostic procedures, in particular, modern fast molecular genetic, immunological diagnostic methods, which in cases of uncertainty of the results, require the additional use of classical and improved morphological methods for diagnosing tuberculosis.

Key words: co-infection, tuberculosis/HIV, diagnostics, CD4+- lymphocytes.

Рецензент – проф. Старченко І. І.
Стаття надійшла 09.11.2018 року