

Особливості та помилки морфологічної діагностики уражень легень інфекційного ґенезу серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів: серія спостережень

І. В. Ліскіна ¹A,C,D, О. Д. Ніколаєва ²C,E,F, О. О. Мельник ¹*1,B,D, Л. М. Загаба ¹B,C

¹ДУ «Національний інститут фізіотерапії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ, ²Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

ВІЛ-інфекція, вторинні інфекції легень, морфологічна діагностика.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 2(125). С. 220-230

*E-mail: oleksynskaya@ifp.kiev.ua

ВІЛ-інфекція – інфекційне захворювання з тривалим перебігом, що характеризується ураженням імунної системи та часто ускладнене розвитком опортуністичних хвороб, здебільшого інфекційного ґенезу. На пізніх стадіях хвороби ВІЛ-асоційовані інфекції набувають генералізованого характеру, нерідко поєднуються, що спричиняє труднощі діагностики цих захворювань. Диференціальна морфологічна діагностика ВІЛ-асоційованих інфекцій легень складна. Найчастіше доводиться диференціювати туберкульоз, бактеріальні або септичні пневмонії, цитомегаловірусні ураження легень, глибокі мікози.

Мета роботи – на прикладі серії клінічних випадків показати доцільність і необхідність комплексного застосування спеціальних морфологічних методів дослідження у ВІЛ-інфікованих пацієнтів із вторинними ураженнями легень.

Матеріали та методи. Серія спостережень – 7 випадків із дискордантністю клініко-рентгенологічних, лабораторних даних і гістологічного висновку: 5 випадків прижиттєвої діагностики та 2 автопсії. Ретроспективно проаналізували усі клініко-лабораторні дані цих випадків, виконали низку додаткових спеціальних гістологічних досліджень. Застосували такі методи: Ціля–Нільсена, флуоресцентний, Гоморі–Грокота, ШИК-реакція з альціановим синім, імуногістохімічне дослідження для виявлення мікобактеріальних антигенів із різними антитілами до *M. tuberculosis*.

Результати. Виявили серію випадків морфологічної діагностики з початковим помилковим або невизначеним гістологічним висновком серед госпіталізованих ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Клінічні дані не дали змогу встановити точний діагноз легеневої патології. За результатами традиційного гістологічного дослідження у 3 випадках діагностували туберкульозний процес, у 2 – хронічний гранулематозний процес без уточнення етіології. У двох випадках автопсій припустили наявність пневмоцистної пневмонії в поєднанні з іншими інфекціями. Додаткове морфологічне дослідження з застосуванням від 2 до 6 спеціальних методів дало змогу встановити правильний діагноз. У двох випадках попереднього діагнозу туберкульозу встановили інвазивний криптококоз, в одному – пневмонію наркомана. У двох випадках із не уточненим процесом діагностували криптококоз і пневмоцистну пневмонію. У випадках автопсії зняли діагноз пневмоцистної пневмонії, а встановили вірусно-бактеріальну пневмонію та асоціацію туберкульозу з цитомегаловірусною інфекцією.

Висновки. Наведений фактичний матеріал показує принципове значення застосування комплексного морфологічного дослідження у випадках запальних процесів у легенях ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Суттєві допоміжні інструменти – клінічні дані пацієнта: його ВІЛ-статус на час діагностичної процедури, результати рентгенологічних і мікробіологічних методів дослідження.

Key words:

HIV, secondary infections, lung diseases, diagnosis.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (2), 220-230

Challenges in the morphological diagnostics of infectious lung diseases among HIV-infected patients: a case-series study

I. V. Liskina, O. D. Nikolaieva, O. O. Melnyk, L. M. Zahaba

HIV-infection is a long-term infectious disease, characterized by deterioration of the immune system and it is often complicated by the development of opportunistic diseases, mainly of infectious origin. HIV-associated infections become generalized in the late stages of the disease and often may combine, that makes challenges in the diagnosis of these diseases. Differential morphological diagnosis of HIV-associated lung infections is quite complex. Most frequently, there is the need to differentiate between tuberculosis, bacterial or septic pneumonia, cytomegalovirus lung lesions, and deep mycoses.

The aim. To demonstrate the expediency and necessity to apply special complex morphological methods in HIV-infected patients with secondary lung lesions using the series of clinical cases as an example.

Materials and methods. The case series consisted of 7 cases with discordance between the clinical-radiologic, laboratory data and histological conclusions. Of these, there were 5 cases of life-time and 2 autopsy diagnoses. All the clinical and laboratory data of these cases were retrospectively analyzed, and a number of additional special histological examinations were performed. The Ziehl–Neelsen and fluorescent methods, Gomori–Grocot and alcian blue-PAS staining as well as immunohistochemical examinations were used for the detection of mycobacterial antigens with different antibodies to *M. tuberculosis*.

Results. The case series of initial morphological misdiagnosis or indeterminate histological diagnosis was revealed among hospitalized HIV-infected patients. Clinical data did not provide an accurate diagnosis of pulmonary pathology. According to the traditional histological examination, a tuberculous process was diagnosed in 3 cases, a chronic granulomatous process – in 2 cases, but without specifying the etiology. In two cases of autopsy, pneumocystis pneumonia was suspected in combination with other infections. Additional morphological examination with using 2–6 special methods made it possible to determine the cor-

rect diagnosis. In 2 cases of provisional diagnosis of tuberculosis, invasive cryptococcosis and "pneumonia in a drug user" were revealed. Cryptococcosis and pneumocystis pneumonia were detected in 2 cases with an unspecified process. In the autopsy cases, the diagnosis of pneumocystis pneumonia was ruled out, while viral-bacterial pneumonia and tuberculosis associated with cytomegalovirus infection were detected.

Conclusions. The presented factual material demonstrates the principal importance of using a comprehensive morphological examination in cases of lung inflammatory processes in HIV-infected patients. Clinical patient data, namely HIV-status at the time of diagnostic procedures as well as radiological and microbiological findings serve as a substantial aid in the diagnosis.

Особенности и ошибки морфологической диагностики поражений лёгких инфекционного генеза среди ВИЧ-инфицированных пациентов: серия наблюдений

И. В. Лискина, О. Д. Николаева, О. А. Мельник, Л. М. Зараба

ВИЧ-инфекция – длительно протекающее инфекционное заболевание, характеризующееся поражением иммунной системы и часто осложняющееся развитием оппортунистических заболеваний, преимущественно инфекционного генеза. На поздних стадиях болезни ВИЧ-ассоциированные инфекции приобретают генерализованный характер, нередко сочетаются, что обуславливает трудности диагностики этих заболеваний. Дифференциальная морфологическая диагностика ВИЧ-ассоциированных инфекций лёгких сложная. Наиболее часто приходится дифференцировать туберкулез, бактериальные или септические пневмонии, цитомегаловирусные поражения лёгких, глубокие микозы.

Цель работы – на примере серии клинических случаев показать целесообразность и необходимость комплексного применения специальных морфологических методов исследования у ВИЧ-инфицированных пациентов с вторичными поражениями лёгких.

Материалы и методы. Серию наблюдений составили 7 случаев с дискордантностью клиничко-рентгенологических, лабораторных данных и гистологического заключения. Среди них 5 случаев прижизненной диагностики и 2 аутопсии. Ретроспективно проанализированы все клиничко-лабораторные данные этих случаев, проведен ряд дополнительных специальных гистологических исследований. Используются методы Циля–Нильсена, флуоресцентный, Гомори–Гроккота, ШИК-реакция с альдиановым синим, а также иммуногистохимическое исследование по определению микобактериальных антигенов с различными антителами к *M. tuberculosis*.

Результаты. Установлена серия случаев морфологической диагностики с начальным ошибочным или неопределённым гистологическим заключением среди госпитализированных ВИЧ-инфицированных пациентов. Клинические данные не позволяли установить точный диагноз легочной патологии. По традиционному гистологическому исследованию в 3 случаях диагностирован туберкулезный процесс, в 2 – хронический гранулематозный процесс без уточнения этиологии. В двух случаях аутопсий заподозрена пневмоцистная пневмония в сочетании с другими инфекциями. Дополнительное морфологическое исследование с применением 2–6 специальных методов позволило установить правильный диагноз. В двух случаях предварительного диагноза туберкулез установлен инвазивный криптококкоз, еще в одном – пневмония наркомана. В двух случаях с неуточненным процессом обнаружены криптококкоз и пневмоцистная пневмония. В случаях аутопсий снят диагноз пневмоцистной пневмонии, а диагностированы вирусно-бактериальная пневмония и ассоциация туберкулеза с цитомегаловирусной инфекцией.

Выводы. Представленный фактический материал демонстрирует принципиальное значение применения комплексного морфологического исследования в случаях воспалительных процессов в лёгких ВИЧ-инфицированных пациентов. Существенные вспомогательные инструменты – клинические данные пациента: ВИЧ-статус на время диагностической процедуры, результаты рентгенологических и микробиологических методов исследования.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, вторичные инфекции легких, морфологическая диагностика.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 2(125). С. 220-230

Відомо, що епідемія ВІЛ-інфекції в останні десятиріччя набула нових якостей. Передусім це епідемія тяжких і коморбідних форм захворювання, коли у $\frac{3}{4}$ хворих вторинні та супутні захворювання є причиною летальних наслідків протягом короткого часу після діагностики ВІЛ-інфекції. Незважаючи на те, що більшість пацієнтів уже потребують антиретровірусної терапії (АРВТ) на момент діагностики, частині з них лікування або не призначають, або воно швидко переривається після призначення з різних причин, або пацієнти самі не готові тривало приймати антиретровірусні препарати [1]. Відсутність або неправильне призначення АРВТ призводять до прогресування ВІЛ, що пов'язано з поглибленням імунодефіциту та зростанням ризику і частоти вторинних хвороб.

Клінічні прояви легеневої патології у ВІЛ-інфікованих дуже різноманітні. Діагностика та диференціальна діагностика захворювань легень таких пацієнтів викликають істотні труднощі, особливо за відсутності позитивного результату дослідження на ВІЛ. Етіо-

логічний спектр патології органів грудної порожнини широкий, особливо на фоні загальної імуносупресії. Опортуністичні інфекції часто мають атиповий перебіг, у багатьох випадках виникає асоціація різних інфекцій. Легенева патологія у ВІЛ-інфікованих, особливо на пізніх стадіях інфекції, прогресує дуже швидко, патологічний процес схильний до генералізації, тяжкий перебіг часто завершується летально [2]. Кашель і тривала лихоманка – основні скарги при зверненні до лікаря. Водночас хворі можуть не знати про наявність у них ВІЛ-інфекції або з якихось причин не казати про позитивний результат ВІЛ. Важка легенева патологія у ВІЛ-інфікованих найчастіше зумовлена бактеріальними, вірусними та грибковими пневмоніями, а також туберкульозом (ТБ) [3,4].

У разі розвитку ко-інфекції ТБ-ВІЛ клініко-рентгенологічні дані часто малоспецифічні, все більшого значення набуває мікробіологічна й молекулярно-біологічна діагностика. У багатьох випадках при і легеневому, і позалегеневому ТБ клінічний діагноз здебільшого ба-

зується на результатах морфологічного дослідження. Для уточнення діагнозу та призначення адекватного лікування першочергового значення набуває виявлення мікобактерій у тканинах [5].

Відомо, що морфологічні прояви туберкульозної інфекції при ВІЛ втрачають типові риси, а сам процес нерідко характеризується перебігом із дуже швидким прогресуванням. Гострота і швидкість розвитку ТБ можуть нагадувати перебіг неспецифічної бактеріальної інфекції. Крім того, в разі глибокого імунodefіциту перебіг туберкульозної інфекції часто супроводжується розвитком інших вторинних захворювань, які маскують клінічну картину ТБ і ще більше ускладнюють діагностику [4,6].

Слід зауважити, що клініко-морфологічні прояви туберкульозу та мікобактеріозів при СНІДі дуже схожі. У доступній фаховій літературі наявні тільки окремі згадки, що для найчастішого збудника мікобактеріозу – *M. avium/intracellulare* – більше притаманне внутрішньоклітинне розташування надзвичайно великої кількості збудника [5]. В іншому дослідженні у випадках мікобактеріозів також виявили вкрай велику кількість кислотостійких бактерій (КСБ), що локалізовані в цитоплазмі макрофагів, ДНК мікобактерій туберкульозу (МБТ) у цих випадках молекулярно-генетичними методами не визначали [7].

Не втрачає актуальності проблема етіологічної діагностики пневмоній у пацієнтів із ВІЛ. В останні роки спостерігають тенденцію до збільшення кількості пневмоній, зокрема бактеріального ґенезу, що виявлені в більшості померлих із ВІЛ (82,4 %) [2]. Як відзначають дослідники, спектр збудників пневмоній дуже широкий. Нерідко пневмонії викликані кількома збудниками одночасно (бактеріальна пневмонія в асоціації з пневмоцистною пневмонією або з аспергілезом легень, або з цитомегаловірусним ураженням легень та інші поєднання). На автопсіях виявляли чергування ділянок із різними формами ураження, крім того, різні патологічні вогнища можуть локалізуватися в різних частках або сегментах легені. Бактеріальні пневмонії мають схильність до мікроабсцедування.

Інвазивні мікози – велика група опортуністичних інфекцій, що можуть розвиватися в пацієнтів на пізніх стадіях ВІЛ при вираженій імуносупресії. За даними різних авторів, криптококову інфекцію з ураженням головного мозку, нирок, інших органів виявляють у 6 % пацієнтів, у низці випадків тільки по смертно, і кількість таких спостережень становить 44,5 %. Нині етіотропну терапію отримують тільки 15–40 % хворих, що пов'язано з недостатністю клінічних даних щодо проявів інвазивних грибкових інфекцій у хворих на ВІЛ, їхньою неспецифічністю, а також складнощами лабораторної діагностики. Залишаються недооціненими і не до кінця з'ясованими закономірності розвитку ускладнень і опортуністичних інфекцій залежно від часу та прив'язаності до ВІЛ-інфекції, від АРВТ, індивідуальних особливостей пацієнта, когнітивних відхилень, характеру надання медичної допомоги тощо [1].

У численних сучасних публікаціях з приводу опортуністичних захворювань, що виникають у ВІЛ-інфікованих хворих, особливо на пізніх стадіях розвитку ВІЛ, наведені переважно результати посмертних досліджень, отримані на автопсії [8–10].

Зрозуміло, що найактуальнішим завданням в умовах клініки слід вважати прижиттєву діагностику хвороб на тлі ВІЛ-інфекції, тим більше вчасну, що дає змогу призначити етіопатогенетичну хіміотерапію для збереження життя пацієнтів та покращення його якості.

Мета роботи

На прикладі серії клінічних випадків показати доцільність і необхідність комплексного застосування спеціальних морфологічних методів дослідження у ВІЛ-інфікованих пацієнтів із вторинними ураженнями легень.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження мало ретроспективний характер. Сформулювали групу з пацієнтів із верифікованою ВІЛ-інфекцією та стаціонарним лікуванням, що включало діагностичне гістологічне або автопсійне дослідження, за 2014–2018 рр. (207 випадків).

Повторно досліджували весь наявний гістологічний матеріал (біопсійний, операційний та автопсійний).

Передусім виконували традиційне гістологічне дослідження з отриманням патологістологічного висновку. Висновок у кожному випадку зіставляли з відповідними рентгенологічними й лабораторними результатами. У разі виявлення очевидної дискордантності гістологічного висновку з клініко-лабораторними даними або у випадках з невизначеними морфологічними ознаками в ураженій тканині (наприклад, наявність ознак запального процесу неясної природи), здійснювали додаткове розширене патогістологічне дослідження.

Таких випадків було 9, з-поміж них два виключили з наступного дослідження з технічних причин.

Отже, група дослідження – 7 випадків вторинних інфекційних уражень органів грудної порожнини в госпіталізованих ВІЛ-інфікованих хворих. З історій хвороби отримали дані пацієнтів: вік, стать, результати рентгенологічного дослідження на час госпіталізації. Враховували відомості анамнезу хвороби, як-от скарги пацієнтів, рівень CD4 клітин (за наявності), тривалість госпіталізації. Додатково визначили всі результати мікробіологічного дослідження та методи отримання цих результатів. Насамкінець оцінювали результати додаткових гістологічних досліджень і заключний клінічний діагноз.

У випадках автопсії керувалися даними протоколів патологоанатомічного дослідження.

У всіх таблицях зведених результатів номер випадку однаковий.

Для уточнення/підтвердження попереднього гістологічного висновку додатково застосували низку гістохімічних, імуногістохімічних і флуоресцентних методик обробки біоматеріалу: за Цілем–Нільсенном, флуоресцентний, метод Гоморі–Грокота, ШИК-реакція з альціановим синім, а також імуногістохімічне дослідження щодо виявлення мікобактеріальних антигенів з двома різними поліклональними антитілами до *M. tuberculosis*.

Результати

Сформували групу з 7 випадків пацієнтів: у п'ятьох осіб за попереднім традиційним гістологічним дослідженням легеневої тканини встановили помилковий діагноз туберкульозного запального процесу або зробили тільки висновок про наявність гранулематозного запального процесу без уточнення його природи; у двох випадках автопсії попередній гістологічний висновок щодо змін у легенях потребував диференційної діагностики різних інфекційних процесів.

Загальну клінічну характеристику випадків, що включені в серію спостережень, і характер хірургічних

втручань з отриманням фрагмента ураженої тканини для гістологічного дослідження наведено в *таблиці 1*.

Ретроспективно проаналізували результати лабораторних (мікробіологічних) досліджень, висновки рентгенологічного дослідження, цитологічні дані (*табл. 2*).

Результати традиційного гістологічного дослідження препаратів, забарвлених гематоксиліном і еозином, висновки за окремими спеціальними гістологічними дослідженнями та остаточний патогістологічний висновок наведені в *таблиці 3*. Наведено також остаточний клінічний діагноз на час виписування хворих або в разі летального наслідку.

Таблиця 1. Клінічні характеристики серії спостережень

№	Стать	Вік	Тривалість госпіталізації (ліжко-дні)	Скарги під час госпіталізації	Попередній клінічний діагноз	Характер оперативного втручання/автопсія	Кількість CD4-клітин (кл/мкл)
1.	чол.	45	16	Незначне покашлювання вранці, слабкість	ВІЛ-інфекція, IV кл. ст., новоутворення лівої легені	БАТС біопсія утворення верхньої частки та трансторакальна голкова біопсія утворення нижньої частки лівої легені	127
2.	чол.	52	51	Кашель, загальна слабкість	ВІЛ-інфекція, IV кл. ст., новоутворення правої легені	резекція S5 правої легені	65
3.	жін.	31	1	Задишка у спокої, сухий кашель	ВІЛ-інфекція, 4 клінічна стадія (СНІД). Пневмоцистна пневмонія	автопсія	13
4.	чол.	33	16	Лихоманка, задишка, пітливість, загальна слабкість, відсутність апетиту	ВІЛ-інфекція, IV кл. ст., ВДТБ обох легень, двобічний ексудативний плеврит, перикардит	автопсія	≤50
5.	чол.	24	14	Втомлюваність, сухий кашель, загальна слабкість	ВІЛ-інфекція, III–IV кл. ст., двобічна дифузна дисемінація в легенях невідомої етіології	пряма біопсія при ФБС TBBL з лівої легені	–
6.	жін.	54	17	Кашель	ВІЛ-інфекція, IV кл. ст., туберкульоз обох легень	БАТС, резекція S3 справа, S9 зліва	248
7.	чол.	59	18	Втомлюваність, сухий кашель, задишка під час фіз. навантаження, нічна пітливість, втрата апетиту, втрата ваги (20 кг)	ВІЛ-інфекція? двобічний дисемінований процес легень	ВТС крайова резекція S8 правої легені	1-2

Таблиця 2. Рентгенологічні та лабораторні показники серії спостережень

№	Рентгенологічні знахідки / опис	Мікробіологічні результати	Цитологічне дослідження
1.	КТ: периферичне новоутворення нижньої долі лівої легені (припущення про наявність раку), одиничні вогнищеві зміни в паренхімі обох легень (можливо, туберкульоз)	Мікроскопія: мокротиння і промивні води – КСБ не виявлені; культуральне дослідження, тричі – негативний результат	TBBL B6 лівої легені – виявлено елементи злоякісної пухлини (плоскоклітинний рак?)
2.	КТ: ознаки солідного утворення справа в середній долі, локального фіброзу зліва у верхній долі. Справа у S5 додаткове округле утворення з чіткими поліциклічними контурами	Мікроскопія: мокротиння та промивні води – КСБ не виявлені; культуральне дослідження: мокротиння, операційного матеріалу, промивних вод – негативний результат	Тканина утворення легені – альвеолярні макрофаги, лімфоцити, місцями детрит. Висновок: туберкулома?
3.	КТ: ділянки консолидації паренхіми неправильної форми, навколо них – ділянки гіпоневматозу за типом «матового скла». Висновок: ознаки інфільтратів в обох легенях (найімовірніше – пневмоцистна пневмонія). Гепатоспленомегалія	Не робили	Не робили
4.	КТ: ділянки консолидації, неправильної форми, численні ділянки затемнення обох легень, ознаки двобічного плевриту	Не робили	Не робили
5.	КТ: на серії КТ-сканів білатерально в легенях, субтотально визначили дифузні інтерстиціальні зміни: ділянки ущільнення легеневої паренхіми за типом «матового скла» різної інтенсивності, на тлі підсиленого, деформованого легеневого рисунка внаслідок ущільнення міждолькових перетинок із наявністю тракційних бронхоектазів. Вігльна рідина у плевральній порожнині не визначена. Органи межистинна без особливостей.	Мікроскопія: мокротиння та промивні води – КСБ не виявлені; Хрерт МТВ/ RIF біопсійного матеріалу – негативний результат	Не робили
6.	КТ: ознаки округлих утворень в обох легенях, обмежений лінійний фіброз у S5 білатерально. Висновок: Туберкульозний процес малоімовірний.	Мікроскопія: слина двічі – КСБ не виявлені; промивні води – не виявлені; мокротиння – необхідно повторити	Не робили
7.	КТ: Консолидація у верхньо-середніх легеневиx полях, ділянки консолидації неправильної форми з частковим бронхографічним ефектом, ділянки за типом «матового скла». Висновок: дисемінований процес у легенях. «Гіперсенситивний пульмоніт»? Гідроперикард	Хрерт МТВ/RIF операційного матеріалу – негативний результат; мікроскопія двічі: в мокротинні та промивних водах КСБ не виявлені; дослідження на вторинну мікрофлору – зростання мікрофлори не виявили	Не робили

Таблиця 3. Морфологічна діагностика інфекційного ураження легень на тлі ВІЛ-СНІДу

№	Традиційне прижиттєве гістологічне дослідження (опис і висновок)	Результати гістохімічних, флуоресцентних та імуногістохімічних досліджень					Остаточний клінічний діагноз / остаточний патогістологічний висновок	
		Метод Ціля-Нільсена	Метод Ть-флюор	Імуногістохімічне дослідження*	Імунофлуоресцентне дослідження**	Гоморі-Грогот		ШИК-реакція
1.	Голкова біопсія нижньої частки лівої легені – розростання злоякісної пухлини, найімовірніше, аденокарциноми, зі значними сполучкотканинним і некротичним компонентами. Утворення верхньої частки – туберкульозне вогнище типу туберкульоми-казеоми у тонкій сполучкотканинній капсулі, без ознак активності специфічного запального процесу. Висновок: У верхній частці лівої легені – «старе» туберкульозне вогнище, без ознак активності специфічного запального процесу. У нижній частці лівої легені – помірно-низько-диференційована аденокарцинома з некротичним компонентом	КСБ не виявлено	МБТ не виявлено	Виразна імунопозитивна реакція капсули утворення, лімфоїдноклітинних скупчень, клітин гранульом поза утворенням, у клітинному інфільтраті. Помірна позитивна реакція – внутрішній вміст «казеоми». Висновок. Наявна туберкульозна інфекція	Поодинокі нетипові структури бактерій у ділянці некрозу, по 2–3 штуки, вкорочені	У великому вогнищі некротизованої тканини – надзвичайно велика скупченість гриба, за морфологією – криптококи	У легеневій тканині наявне вогнище некротизованої тканини з численними криптококами. Поза некрозом, в альвеолярних просторах наявні скупчення вільно розташованих криптококів	Рак н/долі лівої легені (аденокарцинома) T2aNxM1 Gr IIa. B20.0 ЗЗТБ в/частки лівої легені (формування туберкульоми-казеоми після ТБ у 2016 р.). Кандидоз ротової порожнини / Аденокарцинома нижньої частки лівої легені. Обмежений інвазивний криптококоз легень
2.	Макроскопічно: субплеврально розташоване округлої форми утворення діаметром 1,2–1,3 см із щільним вмістом жовто-білого кольору, з чіткими межами, але без очевидної сполучкотканинної капсули. Мікроскопічно: вогнище специфічного гранулематозного запального процесу з наявністю значної кількості багатоядерних гігантських клітин обох типів, пінистих макрофагів, з домішкою нейтрофілів. Дифузна лімфоїдноклітинна інфільтрація. Неправильної форми фокуси некрозу типу казеозного. У прилеглий легеневій паренхімі – вогнищева неспецифічна запальноклітинна інфільтрація інтерстицію. Висновок: Інфільтративний туберкульоз з тенденцією до формування туберкульоми S5 правої легені	КСБ не виявлено	Виявлено одиничні паличковидні структури, які світяться	Виразна імунопозитивна реакція у численних гранульомах, вогнищі специфічного запалення (макрофаги, епітеліоїдні клітини, ГК, моноцити, позаклітинно), у макрофагах у просвітах альвеол Помірно-слабка позитивна реакція в одиничних лімфоїдноклітинних скупченнях. Висновок. Наявна туберкульозна інфекція	МБТ не виявлено	У легеневій тканині, переважно в ділянках некробіозу, наявні численні кокові форми гриба, що за морфологією відповідають криптококу на різних стадіях розвитку гриба	У легеневій тканині – велике вогнище гранулематозного запального процесу. В центральній частині – некроз, некробіоз. Реакція ШИК-альціановий синій: у центральній частині некрозу – масивні скупчення криптококів. Вони також виявлені в гранульомах як дрібні скупчення	ВДТБ (15.12.2016) S5 правої легені (туберкулома); Дестр-, МБТ-, М-, К0 (мокротиння, промивні води, опер. матеріал), P0, Гіст+, Кат3, Ког4 (2016). B20 / Обмежений інвазивний криптококоз легень
3.	—	Виявлено в надзвичайно великій кількості (мікобактеріоз?)	Виявлено у край великій кількості	Виразна імунопозитивна реакція – у численних гранульомах різних розмірів. Висновок. Наявна мікобактеріальна інфекція	Виявлено у край великій кількості	Ознаки пневмоцистозу легеневої паренхіми не виявили. У тканині лімфовузла – гранулемоподібні скупчення інфікованих макрофагів	У тканині лімфовузла ШИК позитивна реакція різної інтенсивності виявлена в макрофагах (забарвлення більш типово для нетуберкульозних мікобактерій)	ВІЛ-інфекція, 4 клінічна стадія. Пневмоцистозна пневмонія. Рецидивний кандидоз ротової порожнини. Імуносупресія важкого ступеня. Вторинна анемія. Хронічна ниркова недостатність 2 ступеня. Хронічний пієлонефрит. ВІЛ-асоційована нефропатія. Метаболічна мікардіодистрофія. Серцева недостатність 2А ступеня. Легенева недостатність 2 ступеня. Хронічний гепатит змішаного генезу. Енцефалопатія змішаного генезу з церебростенічним синдромом. Полінейропатія нижніх кінцівок / СНІД, стадія 4, фаза прогресування (рівень CD 4 = 13 кл/мкл). Вторинні захворювання: двобічна субтотальна пневмонія, імовірно, бактеріальної та герпес-вірусної етіології. Плямиста стадія шкірної форми саркоми Капоші з ураженням дистальних відділів верхніх і нижніх кінцівок, хронічний перебіг. Генералізована лімфо-гематогенна міліарна мікобактеріальна інфекція (мікобактеріоз?) з ураженням бронхопульмональних, внутрішньочеревних лімфатичних вузлів, селезінки, печінки та правого наднирника

Продовження таблиці 3.

№	Традиційне прижиттєве гістологічне дослідження (опис і висновок)	Результати гістохімічних, флуоресцентних та імуногістохімічних досліджень					ШИК-реакція	Остаточний клінічний діагноз / остаточний патогістологічний висновок
		Метод Ціля-Нільсена	Метод Ть-флуор	Імуногістохімічне дослідження*	Імунофлуоресцентне дослідження**	Гоморі-Грокот		
4.	—	Виявлено поодинокі нетипові КСБ	Виявлено поодинокі палички нетипової форми	Виразна імунопозитивна реакція – у макрофагах у просвіті альвеол	Виявлено поодинокі	Ознаки пневмоцистної пневмонії не виявили. Очевидні ознаки грибової мікрофлори не виявили	Чіткі ШИК-позитивні структури гриба не виявили	Двобічна пневмоцистна пневмонія. Тяжкий перебіг. Двосторонній ексудативний плеврит змішаного генезу. Перикардит. Поліорганна недостатність. Гостра серцево-судинна недостатність. Хронічна ТЕЛА. СН 1–2 ступеня. Ангіогенний сепсис. В-20 / СНІД: двобічна субтотальна плевропневмонія, зумовлена поєднаним інфекційним ураженням – переважають прояви ЦМВ інфекції в асоціації з міліарним туберкульозом легень. Туберкульоз перикарда, внутрішньогрудних лімфатичних вузлів
5.	У матеріалі біопсії представлена стінка бронха та прилегла легенева тканина з ознаками гранулематозного епітеліодноклітинного запального процесу з наявністю багатоядерних клітин на тлі вогнищево-дифузної лімфоїдноклітинної інфільтрації. Некротичні зміни не представлені. Висновок: Гранулематозний запальний процес. Враховуючи основне захворювання, найімовірніший діагноз – туберкульозний запальний процес	КСБ не виявлені	—	—	МБТ не виявлені	Виявили виразне темно-коричневе забарвлення вмісту макрофагів, незначні скупчення дрібних поліморфних структур гриба (кандидоз?, споротрихоз?)	Визначили дрібні фрагменти легеневої тканини з гранульомами, клітини яких містять часточки чужорідного матеріалу. Результат – аспіраційна пневмонія.	ВДТБ (28.02.14) міліарний з ураженням легень Дестр(-) МБТ(-) М(-) К(-) ПЛР(-) Рез(0) Гіст(+) Правобічний ексудативний плеврит. МБТ(0) Гіст(0), периферичних і внутрішньолегеневих л/вузлів. Гіст(0) Kat1 Kor1 (2014) B20, гепатит С / Аспіраційна пневмонія наркомана в асоціації з грибовою мікрофлорою
6.	У видалених фрагментах легеневої паренхіми наявні крупні фокуси некрозу, типу казеозного, які оточені валом із гістіоцитів. Поза межами утворення – гранулематозний запальний процес не представлений, відсутні багатоядерні гігантські клітини. Паренхіма поза межами утворення в стані ателектазу. Висновок: Необхідно виконати диференційну діагностику з міцетомою. Діагноз туберкульозу малоймовірний	Виявлені поодинокі типові й нетипові форми КСБ	Виявлені поодинокі	Виразна імунопозитивна реакція в клітинних інфільтратах фіброзної стінки утворення та в лімфоїдноклітинних скупченнях, у поодиноких макрофагах просвітів альвеол, Висновок. Наявна туберкульозна інфекція	Поодинокі товсті та вкорочені паличковидні структури	У легеневій тканині виявили округле утворення з фіброзною капсулою. Вміст утворення – некротизована тканина з численними криптококами. Поза утворенням поодинокі криптококи	У легеневій тканині виявили велике утворення, подібне до туберкульозу – в центрі некротизована тканина, що по периферії оточена гранулематозною грануляційною тканиною та значними фіброзними розростаннями. ШИК-альбуміновий синій: у некрозі виявили значні скупчення грибів, типу криптококів. Наявні незначні скупчення дрібних ШИК+ кокових форм. Поза утворенням в альвеолярних просторах виявили поодинокі криптококи	ВДТБ (2013) туберкульозом обох легень. Дестр-, МБТ-, М-, К-, Р0, Гіст+, Кат1, Кор2 (2013р.). В-20 / Інвазивний криптококкоз легень із формуванням криптококом. Не виключена асоціація з кандидозною інфекцією. Латентна туберкульозна інфекція
7.	У легеневій тканині – продуктивно-некротичний гранулематозний запальний процес тривалого перебігу. Наявні різних розмірів гранульоми з крупним центральним некрозом у поєднанні з фібриновими масами, зернами холестеролу. Некротизована тканина оточена гістіоцитами, пінистими макрофагами та розростаннями фіброзної тканини. Помірна еозинофілія. Зміни подібні до бронхоцентричного гранулематозу. Поблизу – дрібні дистеплектази із крововиливами та скупченнями сидерофагів. На більшому віддаленні – емфізематозні зміни. Висновок: Хронічний гранулематозний процес, найімовірніше, інфекційного генезу. За додатковим мікробіологічним обстеженням уточнити вид інфекції: мікобактерії, гриби, неспецифічні бактерії тощо	КСБ не виявлено	—	—	—	У некротичних масах виявили так звані «пінисті скупчення», які за морфологічними ознаками відповідають пневмоцистозу в асоціації з іншою коковою грибовою мікрофлорою.	—	ВДТБ легень (дисемінований), Дестр-, МБТ-, М-, МГ-, К (у роботі), Резист0, Гіст0, Кат1, Кор3. В20 / Поєднана грибовою інфекція – пневмоцистоз та інша кокова мікрофлора

Аналіз показників *таблиці 1* показав, що дещо більше було чоловіків. Усі пацієнти активного працездатного віку, середній вік становив $42,6 \pm 12,3$ року (24–59 років). Особливих скарг хворі не мали, майже в усіх випадках зафіксували неспецифічні скарги на кашель, появу загальної слабкості, підвищеної втомлюваності, зниження або втрату апетиту тощо. Відомості про наявність лихоманки наведені тільки в одному випадку. Зрозуміло, що такі скарги можна вважати проявом незначно вираженого інтоксикаційного синдрому та патологічного процесу, імовірно, пов'язаного з легеньми. Більше інформації надавало радіологічне дослідження – комп'ютерна томографія органів грудної порожнини. Утворення легенів (одне або множинні) описані в 3 випадках, ще в 3 виявили ділянки консолідації паренхіми неправильної форми, множинні ділянки гіпопневматозу за типом «матового скла». На жаль, ці рентгенологічні симптоми не є патогномонічними для конкретних захворювань, що зумовлювало необхідність наступних досліджень, а саме малоінвазивних діагностичних процедур з біопсією ураженої тканини, або були показання до радикальніших оперативних втручань. Переважно виконували відеоасистовану торакоскопію з біопсією патологічно найбільш змінених ділянок легень. Два випадки мали летальний наслідок, виконана повноцінна автопсія. В одному із цих випадків тривалість госпіталізації становила менше ніж добу, в іншому – майже 2 тижні.

У двох випадках прижиттєво здійснили цитологічне дослідження матеріалу. В одному з них матеріал отримали під час діагностичної фібробронхоскопії, в іншому – при оперативному втручанні (№ 2, *табл. 2*). У першому випадку отримали клітини злоякісної пухлини, в іншому зробили припущення про наявність туберкульозу за цитологічними ознаками.

Мікробіологічні дослідження виконували здебільшого для виключення чи підтвердження туберкульозного процесу. В 5 випадках дослідження біоматеріалу, що отриманий під час різних діагностичних мініінвазивних або хірургічних процедур і різними мікробіологічними методами, мало негативний результат. Тільки в одному випадку додатково виконали дослідження на вторинну мікрофлору, результат негативний.

Отже, головний орієнтир для встановлення діагнозу легеневої патології – результати морфологічного дослідження біоматеріалу.

Під час традиційного прижиттєвого гістологічного дослідження ураженої легеневої тканини у 3 випадках (№ 1, 2, 5) встановили діагноз специфічний туберкульозний процес за низкою типових морфологічних ознак (продуктивно-некротичний епітеліоїдноклітинний гранулематозний запальний процес, наявність гігантських багатоядерних клітин типу Пирогова–Лангханса, лімфоїдноклітинна інфільтрація). В одному з цих випадків на тлі запального процесу діагностували аденокарциному. Слід зазначити, що локалізація пухлини та вогнища специфічного запалення була різна. Так, ураження виявили в різних частках однієї легені: пухлина діагностована в нижній частці, а утворення типу туберкульозу-казеюми – у верхній.

Ще у 2 випадках (№ 6, 7) прижиттєвої діагностики легеневої патології гістологічне дослідження показало осередок продуктивно-некротичного запального процесу,

але відсутність окремих специфічних гістологічних ознак або наявність нехарактерних ознак для туберкульозної інфекції не давали змогу точніше визначити етіологію процесу, зокрема враховуючи тло – ВІЛ/СНІД інфекцію.

У випадках автопсій під час традиційного гістологічного дослідження ураженої легеневої тканини (випадок № 3) зробили висновок про пневмоцистну пневмонію (відповідало посмертному остаточному клінічному діагнозу) в асоціації з герпес-вірусною та бактеріальною інфекціями. У випадку № 4 у легеневій тканині обох легень переважали прояви цитомегаловірусної інфекції, але траплялися й осередки, подібні до пневмоцистної пневмонії (ПП). Тому попередній патогістологічний висновок включав асоційовану інфекцію – цитомегаловірусну та пневмоцистоз.

Ретроспективний аналіз клініко-морфологічних даних цих випадків показав наявність дискордантності результатів декотрих клініко-рентгенологічних симптомів, а також численних результатів мікробіологічного дослідження. Тому додатково переглянули гістопрепарати, забарвлені гематоксиліном і еозинном, виконали розширене гістохімічне, флуоресцентне й імуногістохімічне дослідження ураженої тканини для уточнення чи зміни морфологічного діагнозу.

У випадках № 1, 2 із попереднім патогістологічним діагнозом туберкульозний процес під час мікробіологічного дослідження МБТ жодного разу не виявили. Застосування флуоресцентного методу та забарвлення за Цілем–Нільсеном також мало негативні результати на МБТ. Імуногістохімічним методом виявили помірну імунопозитивну реакцію у клітинах гранулом, слабку реакцію в некротичних осередках. Імунофлуоресцентне дослідження показало поодинокі нетипові паличкоподібні бактерії в одному з випадків. Два методи на виявлення грибів (*табл. 3*) в обох випадках показали наявність численних криптококів (*рис. 1А, Б, В*). Отже, висновок попереднього гістологічного дослідження виявився хибним, остаточний морфологічний висновок – інвазивний криптококоз легень. Результати імуногістохімічних досліджень оцінили як хибнопозитивні, оскільки застосували поліклональні антитіла, для яких притаманна перехресна чутливість не тільки до МБТ, але й до багатьох нетуберкульозних мікобактерій, що істотно знижує специфічність діагностики [11,12].

Випадки № 3, 4 – результати автопсій летальних наслідків у хворих на стадії СНІДу. В обох випадках остаточний клінічний діагноз – ПП як основне захворювання легень.

У випадку № 3 під час традиційного гістологічного дослідження підтверджено наявність ПП в асоціації з герпес-вірусною та неспецифічною бактеріальною інфекцією. Оскільки пацієнт перебував у стаціонарі (палати інтенсивної терапії) менше ніж добу, то мікробіологічне дослідження на наявність МБТ не виконали. Застосування додаткових гістологічних досліджень показало відсутність пневмоцистної інфекції у легенях, надзвичайно велику кількість КСБ у лімфатичних вузлах різних груп. Морфологічні особливості КСБ та їхня тканинна локалізація, враховуючи відомості попередніх досліджень [7,13], дали змогу діагностувати мікобактеріоз. У легенях виявили пневмонію, імовірно, бактеріальної (без уточнення виду бактерії) та герпес-вірусної етіології.

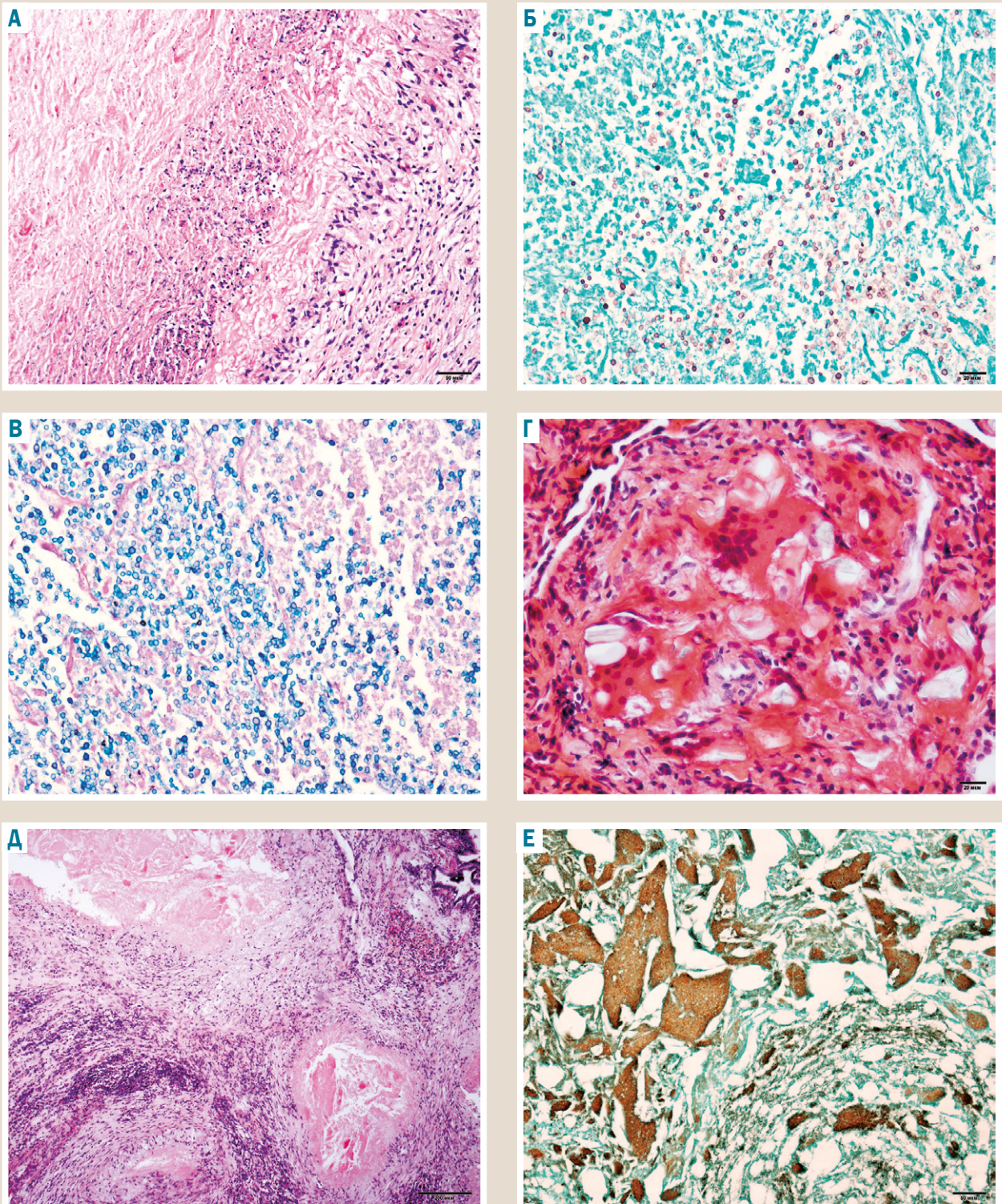


Рис. 1. А, Б, В – один випадок.

А: забарвлення гематоксилином і еозином. Фрагмент утворення з центральним некрозом-некробіозом, який оточений гістіоцитами й епітеліоїдними клітинами, – ознака, типова для гранулематозного процесу, зокрема туберкульозної інфекції.

Б: забарвлення за Гоморі, коричневі структури – криптококи.

В: ШИК-альціановий синій, наявні численні криптококи блакитно-синього кольору.

Г: фрагмент гранулематозного запалення при пневмонії, що викликана чужорідними часточками неорганічної природи. «Пневмонія наркомана».

Д, Е: один випадок.

Д: виконавши традиційне забарвлення, виявили гранулематозний епітеліоїдноклітинний процес. Гранульоми з центральним некрозом.

Е: забарвлення за Гоморі, коричневі структури неправильної форми – скупчення пневмоцист у частково некротизованій тканині (з руйнацією альвеолярних перетинок).

В іншому випадку автопсії (№ 4), коли як остаточний клінічний діагноз також встановлено ПП, що підтверджено традиційним гістологічним дослідженням, результати додаткових морфологічних методів заперечили діагноз ПП, натомість діагностували мікобактеріальну інфекцію, найімовірніше – туберкульоз, враховуючи морфологію КСБ і типові морфологічні ознаки туберкульозної інфекції в уражених лімфатичних вузлах і перикарді. У цьому випадку важлива морфологічна ознака – виявлення асоційованої ЦМВ-інфекції на стадії прогресування. Ретроспективний аналіз показав, що на час госпіталізації попередній клінічний діагноз – туберкульоз обох легень, ускладнений двобічним ексудативним плевритом. Але негативний результат різних методів мікробіологічного дослідження (молекулярно-генетичний метод не застосовували) призвів до помилкової зміни діагнозу на двобічну пневмонію нетуберкульозної (пневмоцистної) природи, хоча такі симптоми патології, як формування «панцирного» серця, полісерозит є частими й характерними проявами саме туберкульозної інфекції, але не пневмоцистозу.

У випадку № 5 за біопсійним матеріалом, що отримали під час фіброbronхоскопії, у результаті попереднього гістологічного дослідження припустили розвиток туберкульозного процесу. Але мікробіологічне дослідження, у тому числі молекулярно-генетичне, не виявило МБТ. Під час повторного ретельного перегляду гістопрепарату привернула увагу наявність чужорідних часточок нерозчинної речовини в багатоядерних макрофагах і позаклітинно, відсутність очевидних некротичних змін (рис. Г). Додаткові гістохімічні та флуоресцентні дослідження мали негативний результат щодо інфекції. Тому встановили остаточний діагноз аспіраційна пневмонія наркомана, враховуючи з'ясовані анамnestичні дані пацієнта (подрібнена з таблеток наркотична речовина, введена внутрішньовенно).

Ще в одному випадку (№ 6) попереднє гістологічне дослідження показало некротичні фокуси у легеневій тканині, оточені гістіоцитами, але без наявності інших вірогідних ознак специфічного гранулематозного запального процесу, що викликало сумніви щодо туберкульозного запалення. З анамнезу пацієнта відомо, що за 2 роки до того отримувал лікування вперше діагностованого туберкульозу легень. Тому за клінічними проявами вставили діагноз рецидив туберкульозу. За результатами низки мікробіологічних досліджень МБТ не виявили. Виконали повторне гістологічне дослідження із застосуванням усіх доступних допоміжних методик. Слід визнати, що усі методи показали позитивні результати. Так, реакція ШИК-альціановий синій однозначно виявила численні криптококи в некротичних осередках легеневої паренхіми. Отже, враховуючи анамnestичні та клініко-лабораторні дані пацієнта, результати клініко-біохімічних досліджень на час госпіталізації, встановили остаточний діагноз асоційованої інфекції: криптококоз легень із формуванням криптококом; латентна туберкульозна інфекція.

Випадок № 7 – прижиттєва діагностика дисемінованого процесу в легенях. Хворий із виразними ознаками інтоксикаційного синдрому госпіталізований у клініку без визначеного ВІЛ-статусу. Перший результат обстеження на ВІЛ суперечливий, але в результаті додаткових дослі-

джень підтверджена ВІЛ-інфекція із вкрай низьким рівнем CD4 клітин, тобто стадія СНІДу. У той самий період виконали гістологічне дослідження ураженої легеневої тканини. Оскільки в гістопрепараті чітко визначили залучення у процес стінок дрібного бронха з формуванням великого некротичного фокусу, ознаки гранулематозного запального процесу, то спочатку зробили висновок, що морфологічна картина відповідає бронхоцентричному гранулематозу.

Відомо [14], що такі морфологічні зміни можуть бути наявні при низці різних захворювань, передусім інфекційного характеру (туберкульоз, грибові інфекції), та при деяких ревматичних хворобах. Тому гістологічний висновок зумовив необхідність наступних досліджень, як-от морфологічного. На цей час рівень CD4 клітин у хворого ще не встановлено, та й загалом ВІЛ-інфекція чітко не верифікована. Застосували низку гістохімічних та імуногістохімічних методів. Результати усіх методів на наявність мікобактеріальної інфекції негативні, а забарвлення за Гоморі показало наявність скупчень пневмоцист серед мас фібрину (рис. Д, Е). Отже, встановили гістологічний діагноз ПП. Через незначний проміжок часу надійшов результат визначення рівня CD4 клітин у периферичній крові пацієнта – менше за 10 кл/мкл, що відповідало діагнозу СНІД і високому ризику розвитку пневмоцистозу.

У цьому випадку морфологічні ознаки пневмоцистозного ураження мали особливий, нетиповий характер. У тканині визначали гранулематозний процес із наявністю некротизованих гранульом, а типовими проявами пневмоцистної пневмонії зазвичай вважають численні скупчення пінистих еозинофільних мас в альвеолярних просторах на тлі відносної цілісності альвеолярних перетинок.

Обговорення

Наведена серія клінічних випадків гістологічної діагностики запальних змін легень із початковим помилковим або невизначеним висновком, яка показує істотні проблеми морфологічної діагностики уражень органів грудної порожнини (передусім легень) у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Часто вони зумовлені наявністю кількох асоційованих інфекцій або інших хвороб (на це часто вказують у публікаціях із діагностики уражень легень на тлі ВІЛ/СНІДу) та особливостями морфологічних проявів інфекцій на тлі імунодефіциту [2,6,9].

З'ясували, що суттєвою проблемою є помилкова гістологічна діагностика туберкульозного процесу у випадках істинного криптококозу легень та інших органів. Відомо, що клінічна картина й органи-мішені в разі туберкульозної інфекції та інвазивного криптококозу дуже схожі, що й зумовлює труднощі гістологічної діагностики. На жаль, клініцисти часто заздалегідь не орієнтують патологів щодо ВІЛ-статусу пацієнтів, і тим більше стадії хвороби, виставляють тільки попередній діагноз, частіше за все туберкульозної інфекції; це також може дезорієнтувати патолога під час гістологічної діагностики. Ба більше, морфологічні ознаки перебігу обох інфекцій доволі схожі, зокрема під час рутинного дослідження ураженої тканини, забарвленої гематоксином та еозином [1,10,14].

Наведений фактичний матеріал і власний досвід гістологічної діагностики показали принципове значення застосування комплексного морфологічного дослідження у випадках запальних процесів у легенях ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Під час прижиттєвої діагностики суттєвими допоміжними інструментами є об'єктивні дані кожного пацієнта: ВІЛ-статус на час діагностичної процедури, результати рентгенологічних і мікробіологічних методів дослідження. Оскільки тільки в разі повної кореляції рентгенологічних змін у легенях, низки клініко-біохімічних та імунологічних показників, а також результатів мікробіологічного дослідження та гістологічного висновку можна отримати правильний діагноз вторинного захворювання або асоціації кількох інфекцій у таких пацієнтів.

Висновки

1. Традиційне морфологічне дослідження гістопаратів уражених тканин, забарвлених гематоксиліном та еозином, під час запальних процесів легень у ВІЛ-інфікованих пацієнтів не завжди дає змогу встановити етіологію хвороби.

2. Для верифікації етіології запального процесу легень у ВІЛ-інфікованих пацієнтів доцільне додаткове застосування низки спеціальних гістохімічних методик опрацювання ураженої тканини.

3. Сучасне прижиттєве морфологічне дослідження запальних процесів легень у пацієнтів із ВІЛ потребує зіставлення визначених морфологічних ознак щонайменше з клініко-рентгенологічними показниками, бо тільки кореляція всіх даних забезпечує встановлення правильного діагнозу.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним напрямом діагностики не неопластичних уражень легень є розширення та впровадження нових сучасних гістологічних методів дослідження, зокрема імуногістохімічного методу. Розробити низку промислових антибіод до інфекцій, які можуть вражати легені, особливо в пацієнтів із різними ступенями імуносупресії. Крім того, ВООЗ прямо рекомендує ІГХ-дослідження у випадках інфекційних хвороб, у тому числі при ураженнях легень. У переліку найважливіших – антитіла до аденовірусу, респіраторного синциціального вірусу, грибів, що викликають інвазивні мікози, стрептококу, який спричиняє розвиток пневмоній. Отже, завдяки розвитку інноваційних технологій зростає роль гістологічного дослідження в етіологічній діагностиці інфекційних хвороб.

Фінансування

Робота виконана в рамках НДР ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України»: «Розробити алгоритм гістологічної діагностики патології легень у хворих на ВІЛ-інфекцію», № 0118U007362.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 21.10.2020

Після доопрацювання / Revised: 17.11.2020

Прийнято до друку / Accepted: 14.12.2020

Відомості про авторів:

Ліскіна І. В., д-р мед. наук, старший науковий співробітник, зав. лабораторії патоморфології, ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-8879-2345](https://orcid.org/0000-0001-8879-2345)

Ніколаєва О. Д., канд. мед. наук, доцент каф. фізіатрії і пульмонології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-5130-2787](https://orcid.org/0000-0001-5130-2787)

Мельник О. О., канд. біол. наук, молодший науковий співробітник лабораторії патоморфології, ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-6531-7637](https://orcid.org/0000-0002-6531-7637)

Загаба Л. М., канд. мед. наук, науковий співробітник лабораторії патоморфології, ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-2593-8893](https://orcid.org/0000-0002-2593-8893)

Information about authors:

Liskina I. V., MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Head of the Laboratory of Pathomorphology, SI "National Institute of Phthiology and Pulmonology named after F. G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Nikolaieva O. D., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Phthiology and Pulmonology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

Melnyk O. O., PhD, Junior Researcher of the Laboratory of Pathomorphology, SI "National Institute of Phthiology and Pulmonology named after F. G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Zahaba L. M., MD, PhD, Researcher of the Laboratory of Pathomorphology, SI "National Institute of Phthiology and Pulmonology named after F. G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Сведения об авторах:

Лискина И. В., д-р мед. наук, старший научный сотрудник, зав. лабораторией патоморфологии, ГУ «Национальный институт физиатрии и пульмонологии имени Ф. Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев.

Николаева О. Д., канд. мед. наук, доцент каф. физиатрии и пульмонологии, Национальный университет здравоохранения Украины имени П. Л. Шупика, г. Киев.

Мельник О. А., канд. биол. наук, младший научный сотрудник лаборатории патоморфологии, ГУ «Национальный институт физиатрии и пульмонологии имени Ф. Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев.

Загаба Л. М., канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории патоморфологии, ГУ «Национальный институт физиатрии и пульмонологии имени Ф. Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев.

Список литературы

- [1] Полиморфность грибковых поражений при ВИЧ-инфекции / И. М. Улюкин и др. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2020. Т. 12. № 1. С. 105-112. <http://doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-1-105-112>
- [2] Особенности патоморфологической картины оппортунистических и вторичных заболеваний у ВИЧ-инфицированных больных / О. В. Азовцева, Е. А. Викторова, В. В. Мурочкин, Г. С. Архипов. *Вестник Новгородского государственного университета. Сер.: Медицинские науки*. 2019. № 1 (113). С.23-33. [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2019.1\(113\).23-33](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2019.1(113).23-33)
- [3] Павликова К. В. Проблема сопутствующих патологий у ВИЧ-инфицированных пациентов в Украине. *Медицинский журнал Западного Казахстана*. 2016. Т. 51. № 3. С. 96-100. URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_29041806_25313241.pdf
- [4] Патологическая анатомия туберкулеза на фоне инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека / М. М. Агапов и др. *Архив патологии*. 2020. Т. 82. № 2. С. 12-19. <http://doi.org/10.17116/patol20208202112>
- [5] Зюзя Ю. Р., Кузина М. Г., Пархоменко Ю. Г. Морфологические особенности микобактериозов, вызванных нетуберкулезными микобактериями. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2017. № 4. С. 4-14. URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_32231627_76543862.pdf

- [6] Лекции по ВИЧ-инфекции. / Под ред. В. В. Покровского. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2-е изд., перераб. и доп., 2018. 848 с.
- [7] Дифференциальная диагностика лимфаденопатии брюшной полости у больных ВИЧ-инфекцией / М. В. Синицын и др. *Туберкулез и болезни лёгких*. 2019. Т. 97. № 2. С. 5-11. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-2-5-11>
- [8] Unmasking the hidden tuberculosis mortality burden in a large post mortem study in Maputo Central Hospital, Mozambique / A. L. Garcia-Basteiro et al. *Eur Respir J*. 2019. Volume 54. P. 1-11. <https://doi.org/10.1183/13993003.00312-2019>
- [9] Кошевая Е. Г., Цинзерлинг В. А. Вторичные заболевания в танатогенезе при ВИЧ-инфекции. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2019. Т. 11. № 1. С. 46-55. <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-1-46-55>
- [10] Тимченко О. А., Журавлева Е. И., Иванов А. А. Значение гистологического метода исследования в диагностике ВИЧ-ассоциированных инфекций. *Судебная медицина*. 2017. Т. 3. № 3. С. 42-45. <http://doi.org/10.19048/2411-8729-2017-3-3-42-45>
- [11] Double staining of bacilli and antigen Ag85B improves the accuracy of the pathological diagnosis of pulmonary tuberculosis / N. Che et al. *J Clin Pathol*. 2016. Volume 69. Issue 7. P. 600-606. <http://doi.org/10.1136/jclinpath-2015-203244>
- [12] Immunohistochemical findings of the granulomatous reaction associated with tuberculosis / Shirin Karimi et al. *International journal of Mycobacteriology*. 2016. Volume 5. P. 234-235. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijmyco.2016.11.001>
- [13] Pathology of pulmonary tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial lung disease: Facts, misconceptions, and practical tips for pathologists / D. Jain, S. Ghosh, L. Teixeira, S. Mukhopadhyay. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2017. Volume 34. Issue 6. P. 518-529. <https://doi.org/10.1053/j.semmp.2017.06.003>
- [14] Katzenstein A.-L. A., Askin F. B. *Surgical pathology of non-neoplastic lung disease*. 2006. 4th Edition. P. 512.
- tsiurovnykh infektsiy [The importance of a histological method of research in the diagnosis of HIV-associated infections]. *Sudebnaya meditsina*, 3(3), 42-45. <http://doi.org/10.19048/2411-8729-2017-3-3-42-45> [in Russian].
- [11] Che, N, Qu, Y, Zhang, C, Zhang, L., & Haiqing, Z. (2016). Double staining of bacilli and antigen Ag85B improves the accuracy of the pathological diagnosis of pulmonary tuberculosis. *J Clin Pathol*, 69(7), 600-606. <http://doi.org/10.1136/jclinpath-2015-203244>
- [12] Karimi, S., Shamaei, M., Pourbdollah, M., Sadr, M., Karbasi, M., et al (2016). Immunohistochemical findings of the granulomatous reaction associated with tuberculosis. *International journal of Mycobacteriology*, 5, 234-235. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijmyco.2016.11.001>
- [13] Jain, D., Ghosh, S., Teixeira, L., & Mukhopadhyay, S. (2017). Pathology of pulmonary tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial lung disease: Facts, misconceptions, and practical tips for pathologists. *Seminars In Diagnostic Pathology*, 34(6), 518-529. <https://doi.org/10.1053/j.semmp.2017.06.003>
- [14] Katzenstein, A. (2006). *Surgical pathology of non-neoplastic lung disease*. Edinburgh: Elsevier Saunders.

References

- [1] Ulyukin, I. M., Bulygin, M. A., Bulankov, Yu. I., Orlova, E. S., & Sechin, A. A. (2020). Polimorfnost gribkovykh porazheniy pri VICH-infektsii [Multiformity of fungal injuries in HIV infection]. *VICH-infektsiya i immunosupressii*, 12(1), 105-112. <http://doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-1-105-112> [in Russian].
- [2] Azovtseva, O. V., Viktorova, E. A., Murochkin, V. V., & Arkhipov, G. S. (2019). Osobennosti patomorfologicheskoy kartiny oportunisticheskikh i vtorichnykh zabolevaniy u VICH-infitsirovannykh bolnykh [Peculiarities of pathomorphological pattern of opportunistic and secondary diseases in HIV-infected patients]. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universite-ta. Ser.: Meditsinskiye nauki*, 1(113), 23-33. [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2019.1\(113\).23-33](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2019.1(113).23-33) [in Russian].
- [3] Pavlikova, K. V. (2016). Problema soputstvuyushchikh patologiy u VICH-infitsirovannykh patsiyentov v Ukraine [The problem comorbidities in HIV-infected patients in Ukraine]. *Meditsinskiy zhurnal Zapadnogo Kazakhstana*, 51(3), 96-100. URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_29041806_25313241.pdf [in Russian].
- [4] Agapov, M. M., Tsinzerling, V. A., Semenova, N. Yu., Isakov, A. N., & Vasilyeva, M. V. (2020). Patologicheskaya anatomiya tuberkuleza na fone infektsii, vyzvannoy virusom immunodefitsita cheloveka [Pathological anatomy of tuberculosis in the presence of human immunodeficiency virus infection]. *Arkhiv patologii*, 82(2), 12-19. <http://doi.org/10.17116/patol2020820212> [in Russian].
- [5] Zyuzya, Yu. R., Kuzina, M. G., & Parkhomenko, Yu. G. (2017). Morfologicheskiye osobennosti mikobakteriozov, vyzvannykh netuberkuleznymi mikobakteriyami [Morphological features of mycobacterioses caused by nontuberculous mycobacteria]. *Klinicheskaya i eksperimentalnaya morfologiya*, 4, 4-14. URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_32231627_76543862.pdf [in Russian].
- [6] Pokrovsky, V. V. (2018). *Lektsii po VICH-infektsii* [Lectures on HIV infection]. GEOTAR-Media. [in Russian].
- [7] Sinitsyn, M. V., Skopin, M. S., Reshetnikov, M. N., Plotkin, D. V., Zyuzya, Yu. R., & Sokolina, I. A. (2019). Differentsialnaya diagnostika limfadenopatii bryushnogo polosti u bolnykh VICH-infektsiyey [Differential diagnostics of abdomen lymphadenopathy in HIV patients]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*, 97(2), 5-11. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-2-5-11> [in Russian].
- [8] Garcia-Basteiro, A. L., Hurtado, J. C., Castillo, P., & et al (2019). Unmasking the hidden tuberculosis mortality burden in a large post mortem study in Maputo Central Hospital, Mozambique. *Eur Respir J*, 54, 1-11. <https://doi.org/10.1183/13993003.00312-2019>
- [9] Koshevaya, E. G., & Tsinzerling, V. A. (2019) Vtorichnyye zabolevaniya v tanatogeneze pri VICH-infektsii [Secondary diseases in tanatogenesis in HIV infection]. *VICH-infektsiya i immunosupressii*, 11(1), 46-55. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-1-46-55> [in Russian].
- [10] Timchenko, O. A., Zhuravleva, E. I., & Ivanov A. A. (2017). Znacheniyegistologicheskogo metoda issledovaniya v diagnostike VICH-asso-