

article. Reactivation of herpes viral infection accompanied with the formation of severe immunodeficiency disorders has been detected. Most cases of human herpes virus infection type 6 are associated with Epstein-Barr virus and cytomegalovirus. Clinical manifestations of mixed infection have been accompanied with severe clinical course of disease and immunodeficiency by lymphocyte-phagocytic –complementary type.

Key words: human herpes virus type 6, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, clinical features.

УДК 616.424-002.5-07:[612.017.1:616-008

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКИ ТА ДІАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛІМФАТИЧНОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ З ВІЛ-ІНФЕКЦІЄЮ

**Л.А. Климанська, О.О. Подолук, Г.Ф. Марченко,
А.І. Городецька, О.В. Юрченко, А.Б. Анікеєва**

Резюме. Основною опортуністичною хворобою у хворих з ВІЛ залишається туберкульоз (ТБ), який на тлі імунodefіциту набуває нетипового та швидко прогресуючого характеру. Частотою формою туберкульозу при коінфекції з ВІЛ є туберкульоз лімфатичної системи. Нами були обстежені 86 пацієнтів з ТБ лімфатичної системи з підтвердженою ВІЛ-інфекцією. Всім хворим визначалась кількість CD4+T-лімфоцитів в 1 мм³, проводилися загальноклінічні дослідження. Для виявлення МБТ використовувалися мікробіологічні, молекулярно-генетичні методи для детекції збудника по ДНК. Для підтвердження ТБ використовувалися променеві, гістологічні методи діагностики. У хворих з коінфекцією ВІЛ/ТБ часто спостерігаються позалегеневі форми ТБ, серед яких переважає ТБ лімфатичної системи з ураженням внутрішньогрудних л/в. Клінічно ТБ лімфатичної системи характеризується переважанням інтоксикаційного синдрому, схудненням, відсутністю специфічних симптомів. Серед методів дослідження більш інформативними є КТ, дослідження (мікробіологічне, гістологічне) біоптатів лімфатичних вузлів.

Ключові слова: коінфекція ВІЛ/туберкульоз, туберкульоз лімфатичної системи, периферичні, внутрішньогрудні лімфатичні вузли, біопсія лімфатичних вузлів, CD4+T-лімфоцити.

ВІЛ-інфекція залишається на сучасному етапі одною з головних проблем світової медицини. За оцінкою ВООЗ/ЮНЕЙДС Україна продовжує залишатись регіоном з високим рівнем поширення ВІЛ серед країн Центральної Європи та Східної Азії [1]. Станом на 01.07.2015 р. у закладах охорони здоров'я служби профілактики та боротьби зі СНІДом на обліку перебувало 124279 ВІЛ-позитивних пацієнтів. З них 31509 хворих з діагнозом СНІД. Слід зазначити, що наведені дані не містять статистичні дані АР Крим та м. Севастополь, та по тимчасово окупованій території Донецької області [1].

Найбільш поширеною опортуністичною хворобою серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів залишається туберкульоз (ТБ). За даними «Українського центру контролю за соціально небезпечними хворобами Міністерства охорони здоров'я України», в 2014 р. ТБ виявлено в 4 849 (49,3%) випадках з 9 844 нових випадків СНІДу, частка осіб з уперше діагнованим туберкульозом (ВДТБ) серед нових випадків СНІДу становить 74,4%. Захворюваність на активний ТБ у поєднанні зі СНІДом за підсумками 2014 р. в порівнянні з 2013 р., знизилась лише на 0,9% та склала 10,4 на 100 тис. населення. В свою чергу, зростає частка випадків поєднаної коінфекції ВІЛ/ТБ серед хворих на активний ТБ з 16,7% у 2013 р. до 19,6% у 2014 р. [1,7].

ВІЛ-інфекція та ТБ мають взаємообтяжуючий вплив. ВІЛ, уражаючи всі ланки протитуберкульозного захисту, призводить до розвитку гостро прогресуючих форм ТБ. В той же час ТБ пришвидшує зниження кількості CD4+T-лімфоцитів та посилює реплікацію ВІЛ, наслідком чого є швидке прогресування імуносупресії та розвиток СНІДу [2, 4, 5, 8].

Найчастіше, за даними літератури, у хворих з імунодефіцитом зустрічається ТБ органів лімфатичної системи з ураженням внутрішньогрудних, мезентеріальних та периферичних лімфатичних вузлів (л/в), частота якого сягає 70% [2, 3, 6, 10, 11, 12, 13].

Класичні підходи до діагностики ТБ (рентгенографія органів грудної порожнини, дослідження мокротиння на МБТ), особливо при позалегенових формах, у хворих з імунодефіцитом виявляються малоєфективними [2, 3, 9]. Широко застосовуються сучасні променеві методи (КТ, магнітно-резонансна томографія (МРТ), УЗД), молекулярно-біологічні методи дослідження різних біологічних рідин для виявлення DNA МБТ, гістологічне дослідження біопсійного матеріалу. Незважаючи на різноманітність діагностичних методів нерідко діагноз ТБ встановлюється після тест терапії *ex juvantibus* протитуберкульозними препаратами (ПТП), яка призначалася за умови виключення іншої патології [2, 5, 8].

Поширеність уражень лімфатичної системи при ТБ та складність діагностики потребують подальшого вивчення даної патології.

Мета дослідження: вивчити клініко-лабораторні особливості ТБ лімфатичної системи у хворих з ВІЛ-інфекцією.

Матеріали та методи

Нами були обстежені 284 хворих з коінфекцією ВІЛ/ТБ, які були госпіталізовані до інфекційного відділення для хворих на ВІЛ/СНІД Київського міського центру профілактики та боротьби зі СНІДом на базі міської клінічної лікарні № 5 за період 2014 рік та 6 місяців 2015 року. У 86 (30,3%) пацієнтів з них був виявлений ТБ лімфатичної системи. Всім

хворим проводилася імуноцитометрія, визначалась кількість CD4+Т-лімфоцитів в 1 мм^3 . Діагностика ТБ проводилася на підставі виявлення МБТ (мікроскопічно, посіви різного біологічного матеріалу на тверді та рідкі (системи ВАСТЕК) поживні середовища, виявлення DNA МБТ методом ПЛР), гістологічні дослідження біопсійного матеріалу, рентгенографія та комп'ютерна томографія (КТ), УЗД. Обробка даних проведена за допомогою програми Microsoft Excel 2007.

Результати дослідження та їх обговорення

Серед 284 пацієнтів з коінфекцією ВІЛ/ТБ ізольоване ураження легень мали 115 (40,5%) хворих, ТБ позалегенової локалізації без ознак процесу у легенях було встановлено у 108 (38,0%) пацієнтів, поєднані форми (ТБ легень та позалегенові ураження) мали 61 (21,5%) хворий.

Найчастіше з позалегенових форм ТБ реєструвалося ураження лімфатичної системи – 86 випадків, що склало 49,7% усіх позалегенових форм ТБ. Більшості з цих пацієнтів діагноз ТБ був встановлений вперше (82 (95,3%) пацієнтам), лише у 4 (4,6%) встановлено рецидив ТБ. У 20 (23,3%) пацієнтів ТБ лімфатичної системи діагностований на тлі прийому ВААРТ, при цьому реєструвалися ураження периферійних та внутрішньогрудних л/в. У 9 (10,4%) з цих хворих ТБ розцінений як синдром відновлення імунної відповіді.

За локалізацією ураження 37 (43,0%) мали ураження одної групи л/в. 16 (18,6%) мали ураження декількох груп л/в, 33 (38,4%) пацієнти – ТБ лімфатичної системи та інших органів та систем (легенів, плеври, ЦНС, печінки, нирок).

Найчастіше виявляли ураження внутрішньогрудних л/в (ВГЛВ): 55 (63,9%) випадків. У 35 (40,7%) випадках встановлений ТБ периферійних л/в та у 15 (27,9%) випадках – ТБ внутрішньочеревних л/в (ВЧЛВ).

Ураження ВГЛВ спостерігалось як у вигляді монолокацій, так і множинної локалізації, з ураженням декількох груп л/в та інших органів і систем. Так у 24 (27,9%) пацієнтів поєднувалися ураження л/в та легенів, у 5 пацієнтів з ураженням ЦНС, 2 пацієнти мали ураження плеври та 2 пацієнти – генералізований ТБ з ураженням л/в, печінки, селезінки, нирок.

У хворих з ТБ лімфатичної системи спостерігався низький рівень CD4+Т-лімфоцитів. Рівень 200–300 клітин в 1 мм^3 мали 12 (13,9%) хворих. Це хворі з ТБ периферичних л/в ($n=5$), або ураження легенів та ВГЛВ ($n=7$). У більшості пацієнтів з ВІЛ та ТБ лімфатичної системи рівень CD4+Т-лімфоцитів був менше 100 клітин в 1 мм^3 – 44 (51,2%) пацієнтів. 30 (34,8%) хворих з ТБ множинної локалізації мали рівень CD4+Т-лімфоцитів менше 50 клітин в 1 мм^3 .

У загальному аналізі крові характерним були помірна анемія, нормоцитоз, прискорена ШОЕ. Однак, у 33 (38,3%) пацієнтів, що мали поши-

рений туберкульозний процес з поліорганним ураженням, спостерігалася виражена анемія, тромбоцитопенія, нейтрофілоз, значно прискорена ШОЕ.

Клінічно у хворих з ТБ лімфатичної системи спостерігались наступні ознаки: початок у більшості хворих, 75(89%), підгострий з симптомів інтоксикації, яка могла бути значно вираженою, підвищення температури тіла до фебрильних цифр, наростаюча загальна слабкість, погіршення апетиту, пітливість, (41(48%) пацієнт), втрата маси тіла від 8 до 20 кг за період хвороби, яка до моменту госпіталізації могла тривати від 2-х до 8 тижнів.

У 35(41%) хворих з ТБ лімфатичної системи спостерігався кашель, при чому у 11 з них не було виявлено ознак уражень паренхіми легенів, а спостерігалось ураження ВГЛВ. Кашель зазвичай мало інтенсивний, з відсутністю або скудим мокротинням, спостерігався переважно у нічний час.

Для ТБ ВГЛВ є характерним збільшення всіх груп ВГЛВ, що виявляється при рентгенографії та КТ ОГК. На рентгенограмі ОГП має місце розширення кореня легень, середостіння за рахунок лімфатичних вузлів. Інформативнішим методом є КТ, яка дає більш точну картину ураження, дозволяє виявити найменші ознаки запалення всіх груп ВГЛВ: передніх середостіння, парааортальних, паратрахеальних, трахеобронхіального кута, бронхопультмональні, біфуркаційних.

При аналізі результатів променевої діагностики мали місце розбіжності між результатами рентгенографії та КТ у 13 (23,6% хворих з ВГЛВ) хворих з ураженням ВГЛВ: у цих пацієнтів патологію л/в було виявлено за допомогою КТ при відсутності ознак цієї патології на рентгенограмі.

Ураження периферичних л/в частіше стосується шийних, підключичних, надключичних та аксілярних л/в. Лімфатичні вузли збільшуються у розмірі до 2–5 см, не спаяні з оточуючими тканинами, щільні, помірно болючі, ураження часто асиметричне. Гіперемія шкіри над ураженим л/в з'являється при розвитку некрозу л/в та утворенні нориці.

При ТБ л/в черевної порожнини спостерігається ураження л/в воріт печінки, позачеревних л/в, селезінки, можуть мати місце гіпоехогенні вогнища в печінці та селезінці. Клінічно у хворих з ТБ ВЧЛВ можуть мати місце біль, здуття живота, діарея, асцит, що може бути пов'язаним з дисемінацією ТБ та ураженням кишечника. При наявності подібних ознак доцільно проводити КТ ОЧП.

При ураженні лімфатичної системи інформативним методом діагностики є мікробіологічне та гістологічне дослідження біоптатів л/в. Дослідження біоптатів обмежується доступністю л/в (зазвичай досліджуються периферичні л/в) та об'ємом і доцільністю оперативного втручання з метою видалення л/в при ураженнях внутрішніх л/в.

З метою верифікації діагнозу 30 пацієнтам проводилася резекційна біопсія уражених периферичних л/в. МБТ (мікроскопічно або

культурально) виявили в 16 випадках, що склало 53,3% кількості досліджень. У решти хворих діагноз ТБ встановлений на підставі комплексу клініко-лабораторних даних: виділення МБТ з інших субстратів, гістологічної картини, виключення інших причин лімфаденопатії.

Гістологічне підтвердження ТБ було отримано у 11 (36,7%) випадках біопсій. На етапі макроскопічного дослідження під час гістологічної проводки матеріалу було виявлено, що лімфатичні вузли мають різні розміри (від 0,5 см до 3–4 см в діаметрі), різну щільність – навіть до значного розм'якшення тканини. На розрізі тканина була представлена і ділянками з зональним, округлої форми, розм'якшенням біло-кремового кольору, і майже повністю виповнена казеозними масами.

Морфологічна картина в зазначених випадках поліморфна, демонструє різний ступінь тканинної реакції: від продуктивно-запальних процесів до тотальних некротичних змін.

В 2 (18,2%) випадках, коли рівень CD4+T-лімфоцитів був вищим, ніж 200 клітин в 1 мм^3 , спостерігалась морфологічна картина східна з класичною картиною туберкульозного процесу: сформовані туберкульозні гранульоми з епітеліоїдними клітинами, лімфоцитарною інфільтрацією, гігантськими багатоядерними клітинами Лангханса, центральними вогнищами казеозного некрозу.

При зниженні рівня CD4+T-лімфоцитів (менше 100, а особливо менше 50 клітин в 1 мм^3) спостерігалось ослаблення тканинної реакції, порушення архітектоніки лімфатичного вузла, збільшення зон казеозного некрозу, зникнення епітеліоїдноклітинних гранульом, лімфоцитів та гігантських багатоядерних клітин Лангханса.

Таким чином у більшості досліджуваних випадків морфологічна картина туберкульозного процесу у лімфатичних вузлах представлена казеозним лімфаденітом. Отримані дані співпадають з даними вітчизняних та іноземних досліджень з проблем морфологічної діагностики туберкульозного процесу, зокрема позалегової локалізації [4, 9, 10, 12].

Висновки

1. ТБ лімфатичної системи у хворих з коінфекцією ВІЛ/ТБ розвивається переважно на стадії вираженого імунодефіциту, про що свідчить низький (менше 100 клітин) рівень CD4+T-лімфоцитів у 86% пацієнтів.

2. Найчастіше реєструвалося ураження ВГЛВ (55 (63,9%) випадків) та ТБ периферійних л/в (35 (40,7%) випадків).

3. Морфологічна картина в лімфатичних вузлах у хворих з коінфекцією ВІЛ/туберкульоз переважно характеризувалася зниженням продуктивно-запальних реакцій, переважанням альтеративно-деструктивних змін. Наявний зв'язок морфологічної картини з рівнем імуносупресії.

4. Діагностика ТБ лімфатичної системи при коінфекції з ВІЛ потребує комплексного обстеження, з урахуванням клінічних даних, доцільне застосування КТ для виявлення ураження внутрішніх л/в, як більш інформативного методу, порівняно із рентгенологічним дослідженням.

5. Морфологічна картина в лімфатичних вузлах у хворих з коінфекцією ВІЛ/туберкульоз переважно характеризувалася зниженням продуктивно-запальних реакцій, переважанням альтеративно-деструктивних змін. Найважчий зв'язок морфологічної картини з рівнем імуносупресії.

Література

1. ВІЛ-інфекція в Україні. Інформаційний бюлетень № 44. – Київ. –2015.
2. Зими́на В.Н. Генерализованный туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний / В.Н. Зими́на, А. В. Кравченко, Ф. А. Батыров [и др.] // Инфекционные болезни. – 2010. – Т8, №3. – С.5-8.
3. Климов Г.В. Особенности лучевой диагностики у больных туберкулезом на поздних стадиях вич-инфекции. Автореф. дисс. канд. мед. наук. – М. – 2015. – 24с.
4. Корж Е.В. Особенности морфологических проявлений туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции / Е.В. Корж, Е.Е. Садовник, Т.В. Джеджеица [и др.] // Ж. Акад. мед. наук України. – 2011. – Т. 17, № 3. – С. 254–263.
5. Николаева О.Д. Внегочный туберкулез у ВИЧ инфицированных / О.Д. Николаева // Туберкулез. Легеневі хвороби. ВІЛ інфекція. – 2012. – № 3 (10). – С. 75–78.
6. Пантелеев А.М. Внегочный туберкулез у ВИЧ-инфицированных / А.М.Пантелеев, Т.А. Савина, Т.Ю. Супрун // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. – N 7. – С.16–19.
7. «Туберкулез в Україні». Аналітично-статистичний довідник. м. Київ – 2015. – 125 с.
8. Туберкулез, ВІЛ-інфекція / СНІД: Навч. посіб. та ін.; За ред. В.Ф. Москаленка, Р.Г. Прошкока, В.І. Петренко – К.: Медицина, 2009. – 424 с.
9. Цинзерлинг В. А. ВИЧ-инфекция и туберкулез. Проблемы клинко-морфологических сопоставлений / В.А. Цинзерлинг // Медицинский академический журнал. – 2013 г. – том 13, № 4. – с.87–91.
10. Sharma S.K. Extrapulmonary tuberculosis / S.K. Sharma, A. Mohan // Indian J Med Res. – 2004. – Vol. 120. – P. 316–353.
11. Karstaedt A S. Extrapulmonary tuberculosis among adults: Experience at Chris Hani Baragwanath Academic Hospital, Johannesburg, South Africa / AS. Karstaedt // J SAM. – 2014. –Vol.104, №1. – P.22–24.
12. Leeds IL. Site of extrapulmonary tuberculosis is associated with HIV infection / IL. Leeds, MJ. Magee, EV. Kurbatova [et al.] // Clin Infect Dis 2012. –Vol.55(1). – P.75–81.
13. Peto HM. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993-2006. / HM. Peto, RH. Pratt, TA. Harrington [et al.] // Clin Infect Dis. – 2009. – Vol.49(9). – P.1350–1357.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ.

Л.А. Климанская, О.А. Подолук, А.Ф. Марченко, А.И. Городецкая,
О.В. Юрченко, А.Б. Анисеева

Резюме. Основной оппортунистической болезнью у пациентов с ВИЧ остается туберкулез (ТБ), который на фоне иммунодефицита приобретает атипичный и быстро прогрессирующий характер. Частой формой ТБ при коинфекции с ВИЧ является ТБ лимфатической системы. Нами были обследованы 86 пациентов с ТБ лимфатической системы с подтвержденной ВИЧ-инфекцией. Всем больным определялось количество CD4+T-лимфоцитов в 1 мм³, проводились общеклинические исследования. Для выявления МБТ использовались микробиологические молекулярно-генетические методы для детекции возбудителя по ДНК. Для подтверждения ТБ использовались лучевые, гистологические методы диагностики. У больных с коинфекцией ВИЧ /ТБ часто наблюдаются внелегочные формы ТБ, среди которых преобладает ТБ лимфатической системы с поражением внутригрудных лу. Клинически ТБ лимфатической системы характеризуется преобладанием интоксикационного синдрома, похуданием, отсутствием специфических симптомов. Среди методов исследования более информативными являются КТ, исследования (микробиологическое, гистологическое) биоптатов лимфатических узлов.

Ключевые слова: коинфекция ВИЧ/туберкулез, туберкулез лимфатической системы, периферические, внутригрудные лимфатические узлы, биопсия лимфатических узлов, CD4+T-лимфоциты.

PECULIARITIES OF THE CLINICAL PRESENTATION AND DIAGNOSTICS OF TUBERCULOSIS OF THE LYMPHATIC SYSTEM IN PATIENTS WITH HIV-INFECTION.

L.A. Klymanska, O.A. Podolyuk, H.F. Marchenko, A.I. Gorodetskaya,
O.V. Yurchenko, A.B. Anikeyeva

Summary. Tuberculosis is the main opportunistic disease in HIV patients that becomes atypical and rapidly progressive because of existing immune deficiency. The frequent form of co-infection of tuberculosis and HIV is tuberculosis of the lymphatic system. 86 patients with TB of the lymphatic system and confirmed diagnosis of HIV-infection were examined. Number of CD4+T-lymphocytes in 1 mm³ was measured in all patients. Microbiological histological methods were used for the detection of Mycobacterium tuberculosis, molecular-genetic methods were used for detection of pathogen DNA. For TB confirmation ray, histological methods of diagnosis were used. HIV/TB co-infection often manifests with extrapulmonary forms of TB, among which TB of lymphatic system with defeat of intrathoracic lymphatic nodes dominates. Clinically TB of lymphatic system is characterized by a predominance of intoxication syndrome, weight loss and lack of specific symptoms. In this case most informative research methods are CT, microbiological and histological studies of lymph nodes biopsy.

Key words: HIV/tuberculosis co-infection, tuberculosis of the lymphatic system, peripheral, thoracic lymph nodes, lymph node biopsy, CD4+T lymphocytes.