

## ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОЛОГІЧНИХ ПРОЯВІВ ГРАНУЛЕМАТОЗНИХ УРАЖЕНЬ НИРОК ПРИ ТУБЕРКУЛЬОЗІ, ТАЛЬКОЗІ ТА КРИПТОКОКОЗІ У ПАЦІЄНТІВ З ВІЛ-ІНФЕКЦІЄЮ/СНІД

*Баран С.З. <https://orcid.org/0000-0002-6276-4757>*

*Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна*

*serhiybaran@gmail.com*

**Ціль:** охарактеризувати та удосконалити диференційну діагностику морфологічних, гістохімічних та імуногістохімічних змін гранулематозного запалення у нирках хворих на туберкульоз, криптококоз та талькоз з поєднаною ВІЛ-інфекцією/СНІД.

**Матеріали та методи.** Проведено ретроспективний, когортний, одноцентровий, аналітичний аналіз 400 медичних карт стаціонарних хворих в період з 2010 по 2022 роки включно та обрано випадки у відповідності до критеріїв включення, проаналізовано дані протоколів патологоанатомічних досліджень, здійснено повторний перегляд гістологічних препаратів та виконано додаткові дослідження – гістохімічні, імуногістохімічні, мікроскопію в поляризованому світлі. Матеріали отримані від 75 померлих з лабораторно верифікованою ВІЛ-інфекцією, віком від 25 до 75 років незалежно від статі. В залежності від клінічних даних та отриманих результатів аутопсійного дослідження хворих розподілено на 3 групи. Перша група представлена 30 випадками з ко-інфекцією ВІЛ-інфекцією/СНІД – туберкульоз; у другій групі 25 випадків з діагнозом тальковий гранулематоз та ВІЛ-інфекція/СНІД; в третій групі 20 випадків з криптококозом та ВІЛ-інфекцією/СНІД.

**Результати.** При дослідженні матеріалу групи пацієнтів з ко-інфекцією туберкульоз-ВІЛ-інфекція/СНІД виявлено, що гранульоми були представлені всіма варіантами розмірів, з переважанням дрібних та середніх видів. Запально-клітинний вал був рівномірний у більшості випадків, проте альтеруючий компонент/казеозний некроз зустрічався не у всіх гранульомах та мав різний ступінь виразності. Альтеративно-некротичних змін, в тому числі казеозного запалення поза межами гранульом виявлено не було. Фіброзний компонент виявлявся у більшості досліджуваних випадках в різному ступені зрілості. Третя група з криптококовим ураженням нирок включала декілька форм запальних реакцій – власне гранулематозні та без формування гранульом (кістозноподібні дефекти, криптококова дисемінація в усіх гістологічних структурах нирки). В більшості випадків (24, 80%) були виявлені гломерулярні зміни у вигляді потовщення базальних мембран капілярів клубочків, частина зі псевдорозщепленням; колаптоїдні зміни капілярних петель клубочків; мезангіальна гіперцелюлярність та слабка проліферація ендотелію капілярних петель. Частина випадків (17, 56,6%) демонструвала фокально-сегментарний гломерулосклероз. В одному випадку виявлялись клубочки з повним склерозом. Зустрічались вогнищеві інтерстиціальні інфільтрати лімфо-плазмоцитарного складу.

**Висновки.** Прижиттєва діагностика специфічного ураження нирок при генералізованих інфекційних процесах у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією/СНІД залишається нереалізованою не зважаючи на доступність та малоінвазивність існуючих діагностичних методів дослідження.

**Ключові слова:** гранульома, ВІЛ-інфекція/СНІД, туберкульоз, талькоз, криптококоз, ниркові ускладнення.

**Актуальність.** Люди, які живуть з ВІЛ (ЛЖВ) мають підвищений ризик виникнення захворювань нирок, включаючи ВІЛ-асоційовану нефропатію, фокальний сегментарний гломерулосклероз (non-collapse, неколаптоїдний варіант), імунокомплексну, коморбідну хворобу нирок, а також ураження нирок внаслідок тривалого впливу антиретровірусної терапії або опортуністичних інфекцій [1]. Захворювання нирок у пацієнтів, інфікованих ВІЛ, було вперше описано Рао та співавторами у 1984 році як фокальний сегментарний гломерулонефрит, який згодом отримав назву «ВІЛ»-асоційованого гломерулонефриту [2]. Стосовно даних щодо патогенезу захворювань нирок, асоційованих з ВІЛ-інфекцією, залишаються сірі зони. Інформація викладена у сучасній літературі свідчить про те, що реакція організму людини на хронічну ВІЛ-інфекцію може включати безперервний синтез антитіл і атипові клітинно-опосередковані імунні відповіді, які безпосередньо визначають прогноз патології нирок. Вивільнення прозапальних цитокінів ВІЛ-інфікованими лімфоцитами та нирковими клітинами також може відігравати вирішальну роль у опосередкованому ураженні нирок [3].

Спектр ниркової патології у ВІЛ-позитивних людей різноманітний і включає в себе ураження, безпосередньо пов'язані з внутрішньонирковою експресією гена ВІЛ, зміни, які пов'язані з супутніми та поєднаними захворюваннями, ураження, зумовлені дією ліків, імунною дисрегуляцією, а також опортуністичними хворобами, особливо в умовах прогресуючого імунодефіциту, неконтрольованої ВІЛ-вірусемії [5,6].

Механізм проникнення ВІЛ-1 у ниркові клітини ще недостатньо вивчений. Це пояснюється тим, що проникнення ВІЛ у ниркові клітини відбувається CD4-залежним способом; ці ниркові клітини не мають класичних рецепторів і корецепторів, необхідних для проникнення вірусу, таких як CXCR-4 або CCR5 (корецептори для gp120), на відміну від макрофагів, лімфоцитів або дендритних клітин [4].

Класична хвороба нирок, пов'язана з ВІЛ-

інфекцією – ВІЛ-асоційована нефропатія (HIVAN), стала менш поширеною завдяки широкому застосуванню антиретровірусної терапії (АРТ); однак одночасно спостерігається збільшення поширеності інших захворювань нирок. Нові клінічні рекомендації, що пропонують ранній початок АРТ, можуть ще більше знизити частоту ВІЛ-інфекції, але загальне співвідношення ризиків і користі для здоров'я нирок невідоме.

Клінічні рекомендації щодо профілактики та лікування хронічної хвороби нирок (ХХН) у ВІЛ-позитивних осіб екстраполюються на основі досліджень у загальній популяції і поточні методи лікування не спрямовані на специфічні шляхи ураження, пов'язані з ВІЛ і генетичні фактори, які сприяють прогресуванню ХХН [5].

Рівень захворюваності та поширеності ХХН при ВІЛ-інфекції варіабельний в різних географічних регіонах, навіть в межах одного континенту, із значними відмінностями. Варіабельність залежить від ряду багатьох факторів, таких як методи оцінки функції нирок, визначення ХХН, генетичної гетерогенності, програми профілактики, доступу до системи охорони здоров'я та початку комбінованої АРТ. Першою перешкодою, яку потрібно подолати, є правильна оцінка функції нирок, оскільки жоден із методів, що використовуються для оцінки швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), не був підтверджений у ЛЖВ. Найбільш широко використовувані рівняння для оцінки ШКФ на основі креатиніну сироватки крові, як правило, є неточними у ЛЖВ [7].

Основним підводним каменем у діагностиці ураження нирок у ЛЖВ є вимірювання креатиніну в сироватці крові, оскільки воно не відображає справжньої функції нирок в осіб із втратою сухої маси тіла та недоїданням. Навіть цистатин С, альтернативний маркер функції нирок, не пов'язаний із чистою м'язовою масою, потребує подальших досліджень перед використанням у цій популяції, оскільки на нього впливає реплікація ВІЛ [8].

Хоча численні генетичні, клінічні та лабораторні характеристики, такі як генетичний поліморфізм аполіпропетину-1,

високе вірусне навантаження, низька кількість CD-4, нефротична протеїнурія та підвищена ехогенність нирок при ультразвуковому дослідженні, є прогностичними критеріями оцінки ризику розвитку ХХН при ВІЛ-інфекції, біопсія нирки залишається «золотим стандартом» і показана при нирковій дисфункції, пов'язаній з ВІЛ, для правильної діагностики та подальшої терапії [9,10].

У пацієнтів з ВІЛ-інфекцією/СНІД на стадіях вираженої імуносупресії існує тенденція до генералізації інфекційної патології з ураженням не тільки органів «вхідних воріт», а й органів-мішеней [11,12,13].

У той час, як у випадку легневих, або церебральних форм даних патологій діагностика не викликає труднощів, ураження нирок також може бути своєчасно верифіковано, але здебільшого залишається поза фокусом діагностичного пошуку.

**Ціль:** провести характеристику та удосконалити диференційну діагностику морфологічних, гістохімічних та імуногістохімічних проявів гранулематозного запалення у нирках хворих на туберкульоз, криптококоз та талькоз з поєднаною ВІЛ-інфекцією/СНІД.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводилось на базі комунального некомерційного підприємства «Київська міська клінічна лікарня № 5» та на кафедрі морфології, клінічної патології та судової медицини Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України. Було проведено ретроспективний, когортний, аналітичний, одноцентровий аналіз 400 медичних карт стаціонарних хворих, що померли в умовах стаціонару у період з 2010 по 2022 роки включно та обрано випадки у відповідності до критеріїв включення: наявність встановленого діагнозу ВІЛ-інфекція/СНІД з ко-інфекцією туберкульозу, криптококозу, поєднанні з талькозом

Критерії не включення: наявність іншого етіологічного індуктора гранулематозного

запалення нирок, тривалий прийом специфічної етіотропної терапії.

Проаналізовано протоколи патологоанатомічних розтинів, здійснено повторний перегляд гістологічних скелець аутопсійного матеріалу за відповідний період. Лабораторні та інструментальні дослідження, проведені пацієнтам прижиттєво виконувались у акредитованих лабораторіях та закладах охорони здоров'я. Матеріали отримані від 75 пацієнтів віком від 25 до 75 років незалежно від статі, що підлягали аутопсійному дослідженню, направлення на патологоанатомічний розтин здійснювалось у відповідності до чинного законодавства, ознак насильницької смерті у включених в дослідження пацієнтів не виявлено.

Матеріал тканини нирок (4-6 зразків площею близько 1см<sup>2</sup>/зразок) отриманий під час аутопсійних досліджень поміщали в контейнер для біологічних зразків, проводили відповідне маркування та фіксували в розчині 10% формальдегіду (рН 7,4) протягом 48 годин. Після проведення дегідратації досліджуваний матеріал поміщали в гістологічні касети та заливали в парафін за стандартною методикою. Серійні зрізи тканин товщиною 2-3 мікрони проводили з використанням ротаційного мікротому Microm (Carl Zeiss, Німеччина).

Методи дослідження: забарвлення гематоксиліном та еозином, за Ван Гізоном, PAS-реакція, мікроскопія в поляризованому світлі та імуногістохімічне дослідження (ІГХД).

ІГХД проводилось на адгезивних скельцях Super Frost Plus (Menzel, Німеччина). Використовували систему детекції Master Polymer Plus Detection (Peroxidase, хромоген ДАБ) (Master Diagnostica, Spain), для високотемпературної обробки епітопів антигенів використовували цитратний буфер з рН6, EDTA буфер, рН8. Нами було проведено дослідження з наступними моноклональними антитілами (МКА): мишиними МКА до CD68 (клон КР1), до CD20 (клон L26), до CD4 (клон 4B12), кролячими МКА до CD8 (клон SP16) [14-16].

Пацієнти були розподілені на 3 групи у відповідності до клініко-морфологічних даних.

Перша група представлена 30 випадками з ко-інфекцією ВІЛ-інфекцією/СНІД –туберкульоз; удругій групі 25 випадків з діагнозом тальковий гранулематоз та ВІЛ-інфекція/СНІД; в третій групі 20 випадків з криптококозом та ВІЛ-інфекцією/СНІД.

Якісний та морфометричний аналіз гістологічних препаратів проводився на світлових мікроскопах Nikon eclipse E100 з приставкою фотокамерою DLT-Cam PRO 5 MP, «ZEISS» (Німеччина) з системою обробки даних Primo Star з планохроматичними об'єктивами ZEISS "Plan-Achromat" 4x, 10x, 40x з камерою AxioCam 105color.

Поляризаційна мікроскопія зразків виконувалась на базі ДУ «Інститут

травматології та ортопедії НАМН України» з використанням мікроскопу Olympus CX-41 32x, 80x, 320x.

Статистична обробка кількісних даних здійснювалась за допомогою ліцензійних програмних продуктів, що входять в пакет Microsoft Office Professional 2019(Excel). Статистично значущими вважали відмінності між порівнюваними показниками на рівні 95 % ( $p < 0,05$ ).

Для всебічної оцінки гранулематозного запалення було обрано сукупність морфологічних та морфометричних характеристик гранульом, за умови їх присутності:

№	Морфологічні показники	Клітинний склад	Додаткові характеристики
1	Розмір	Епітеліоїдні клітини	Розповсюдження альтеративного агента поза межами гранульоми
2	Форма	Гігантські багатоядерні клітини	Зміни тканини поза межами гранулематозного осередка
3	Ступінь зрілості	Макрофаги	Фіброзний компонент
4	Рівномірність запально-клітинного валу	Фібробласти	
5	Наявність альтеруючого компоненту в центрі гранульоми	Лімфоцити	

При оцінці розмірів гранульом визначено три варіанти: дрібна («не некротизуюча» для варіанту туберкульозної інфекції), середня, велика [17]. Форму характеризували як «округлу» та «довільну», при цьому за «округлу» вважали такі, які правильно вписувались у фігурне коло при візуалізації системою DLT-samViewer. Ступінь зрілості оцінювали за сукупністю компонентів – наявність замкненого «гранулематозного валу», кількості збудника/некротичного компоненту в центрі гранульоми, ступенем фіброзу та інтерпретували як «зріла» та «не зріла». Рівномірність запально-клітинного валу та наявність альтеруючого компоненту в центрі гранульоми, розповсюдження альтеративного агента поза межами гранульоми, фіброзний компонент оцінювали за наявністю або відсутністю. Клітинний склад характеризували як «відсутні», «поодинокі», «наявні» клітини. Зміни тканини поза межами гранулематозного осередка характеризували відповідно до визначаємого морфологічного субстрату.

## РЕЗУЛЬТАТИ

При аналізі медичних карт амбулаторних хворих встановлено, що кількість CD4-лімфоцитів становила менше 500 клітин / мкл в крові в пацієнтів усіх досліджуваних груп. Клінічний діагноз «гематогенно-дисемінований туберкульоз» був прижиттєво встановлений в 24 випадках, а в 6 випадках – посмертно, на підставі результатів патологоанатомічного дослідження та гістологічного підтвердження.

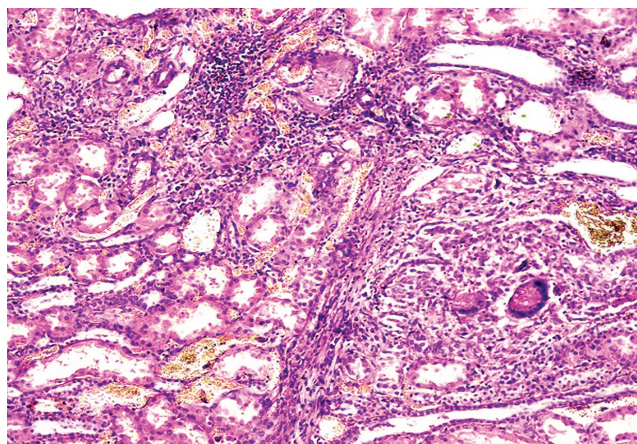
Клінічний діагноз дисемінованого криптококозу з ураженням центральної нервової системи був встановлений у вісімнадцяти хворих прижиттєво на підставі аналізу цереброспінальної рідини, у двох випадках - після проведення аутопсійного дослідження, у зв'язку з короточасним перебуванням в стаціонарі, ураження нирок було верифіковано у всіх випадках лише посмертно на підставі гістологічного та гістохімічного досліджень.

Випадків прижиттєвої діагностики талькового гранулематозубудь-якої локалізації не було. У групі пацієнтів з талькозом легень та ВІЛ-інфекцією, яка була сформована на підставі тільки даних патологоанатомічних досліджень, ураження нирок, зумовленого безпосередньо прямим впливом тальку, не було верифіковано. Мікроскопія в поляризованому світлі не виявила навіть мінімальних депозитів тальку у досліджуваних зразках, що співпадає з даними літератури.

Клінічна картина на момент поступлення в стаціонар була мало специфічною. В контексті ураження нирок, важкість стану була обумовлена поліорганною недостатністю різного ступеня тяжкості.

В подальшому ми проводили гістологічне дослідження препаратів нирок пацієнтів трьох груп згідно обраного переліку характеристик гранульом.

При дослідженні матеріалу групи пацієнтів з ко-інфекцією туберкульоз-ВІЛ-інфекція/СНІД виявлено, що гранульоми були представлені всіма варіантами розмірів, з переважанням дрібних та середніх видів (рис. 1).



**Рис. 1.** Група 1. Скупчення різнорозмірних гранульом з наявністю гігантських багатоядерних клітин. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 100$

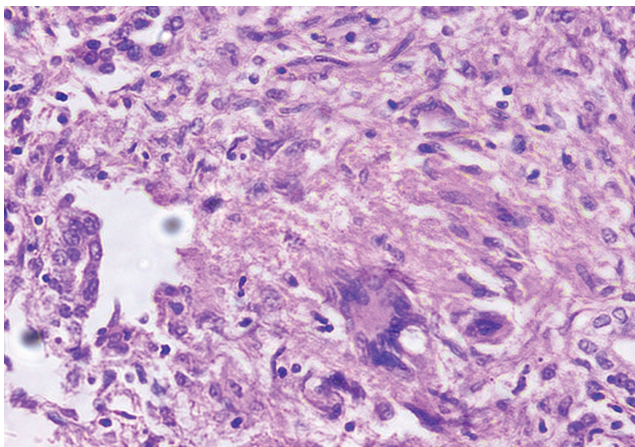
Всі виявлені гранульоми були округлої форми. Зустрічались обидва варіанти ступеня зрілості навіть в межах одного досліджуваного випадку.

Запально-клітинний вал був рівномірний у більшості випадків, проте альтеруючий компонент/казеозний некроз зустрічався

не у всіх гранульомах та мав різний ступінь виразності. Альтеративно-некротичних змін, в тому числі казеозного запалення поза межами гранульом виявлено не було.

Фіброзний компонент виявлявся у більшості досліджуваних випадках в різному ступені зрілості.

Епітеліоїдні клітини були наявні у всіх випадках незалежно від ступеня зрілості гранульом. Гігантські багатоядерні клітини морфологічно верифіковані як клітини типу Пирогова-Лангханса, зустрічались в окремих гранульомах, але не у всіх випадках (рис.2).



**Рис. 2.** Група 1. Гігантська багатоядерна клітина в складі запально-клітинного валу гранульом. Забарвлення гематоксилином та еозином.  $\times 400$

Макрофаги та лімфоцити були наявні в складі запально-клітинного валу, при чому макрофаги здебільшого по його внутрішньому краю, а лімфоцити розташовувались в товщі та по периферії.

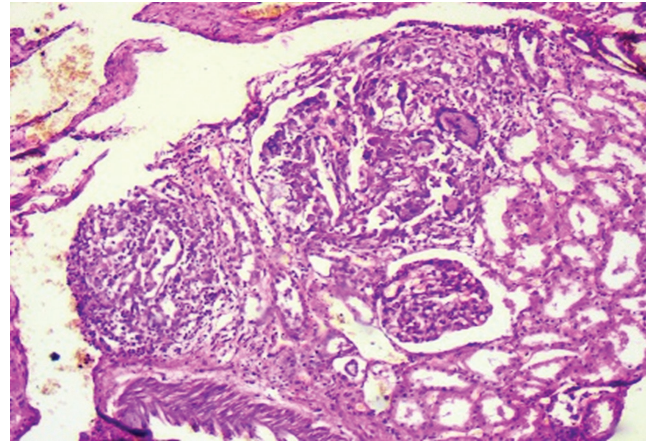
Фібробласти зустрічались в невеликій кількості, здебільшого в гранульомах незрілих, та малого і середнього розміру.

При гістологічному дослідженні при забарвленні гематоксилином та еозином випадків другої досліджуваної групи гранулематозного запалення, в тому числі індукованого депозитами тальку виявлено не було.

Третя група з криптококовим ураженням нирок включала декілька форм запальних реакцій – власне гранулематозні та без формування гранульом (кістозноподібні

дефекти, криптококова дисемінація в усіх гістологічних структурах нирки).

Розмір гранульом був варіативним від «дрібних» до «великих» в усіх досліджуваних випадках, в тому числі і в межах одного випадку (рис 3).



**Рис. 3.** Група 3. Гранулематозне ураження клубочкового апарату нирки з його частковою деструкцією. Забарвлення гематоксилином та еозином.  $\times 100$

Зустрічались гранульоми округлої форми – «зрілі», гранульоми середніх та великих розмірів, а також неправильної форми – дрібні гранульоми з невеликою кількістю збудника в центрі.

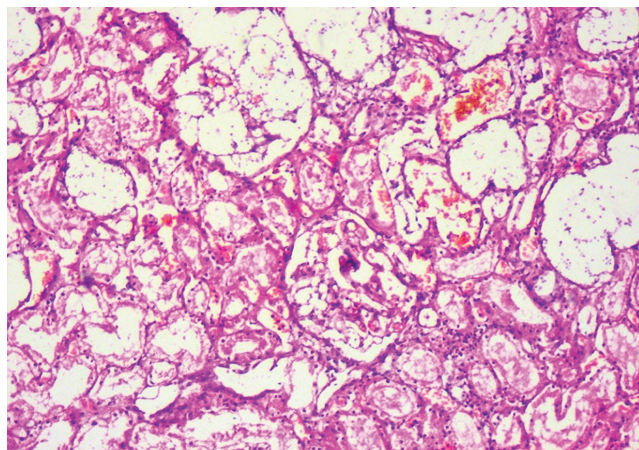
Виявлені гранульоми були представлені всіма ступенями зрілості. Запально-клітинний вал здебільшого був нерегулярним, тонким, окрім випадків дрібних гранульом.

Альтеруючий компонент – криптококи різного ступеня зрілості – від інкапсульованих до зірчастих форм, виявлялись в центрі всіх гранульом та в складі запально-клітинного валу. При чому в гранульомах великого розміру вони склали понад 50% компоненту самої гранульоми, формуючи оптично порожній центр, в якому визначались базофільні грибкові мікроорганізми.

Клітинний склад гранульом був неоднорідним та нечисленним, особливо у зрілих та великорозмірних гранульомах. Епітеліоїдні клітини, лімфоцити та макрофаги здебільшого поодинокі у всіх досліджуваних випадках. Гігантські багатоядерні клітини зустрічались рідко, проте інколи поза межами

гранульом. Фібробласти виявлені в 3-х випадках здебільшого при перивазальному розташуванні гранульом.

Спостерігалось значне поширення криптококів поза межами гранульом у вигляді зливної інфільтрації інтерстицію, руйнування з повним заміщенням клубочкового та тубулярного компонентів, формуванням псевдокіст виповнених збудником (рис 4).



**Рис. 4.** Група 3. Множинні псевдокісти виповнені інкапсульованими формами криптококів. Забарвлення гематоксилином та еозином.  $\times 100$

Фіброз, як компонент гранульом, зустрічався у більшості випадків зі слабкою інтенсивністю.

При оцінці морфологічної картини у

тканині поза межами гранулематозного осередку виявлялись наступні зміни.

В більшості випадків (24, 80%) були виявлені гломерулярні зміни у вигляді потовщення базальних мембран капілярів клубочків, частина зі псевдорозщепленням; колаптоїдні зміни капілярних петель клубочків; мезангіальна гіперцелюлярність та слабка проліферація ендотелію капілярних петель. Частина випадків (17, 56,6%) демонструвала фокально-сегментарний гломерулосклероз. В одному випадку виявлялись клубочки з повним склерозом. Зустрічались вогнищеві інтерстиціальні інфільтрати лімфо-плазмоцитарного складу.

Постановка PAS-реакції при дослідженні гранулематозного запалення в нирках виконувалась з метою виключення додаткового альтеруючого фактора (грибкової, бактеріальної, паразитарної флори), оцінці змін в базальній мембрані капілярів, тубулярній базальній мембрані при наявності атрофії епітелію каналців.

Оцінка ступеня фіброзних змін, які також інтерпретували як маркер пролонгованих запальних змін, ґрунтувалась на забарвленні за Ван Гізоном PAS-реакції.

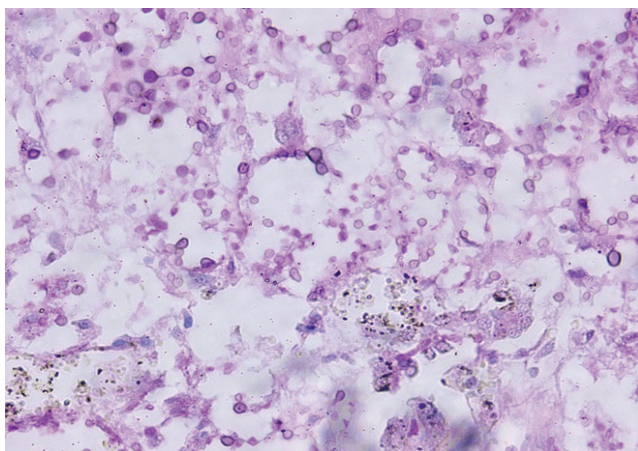
Результати гістохімічного дослідження (забарвлення за Ван Гізоном, PAS-реакція викладені в таблиці 1.

Таблиця 1

**Результати гістохімічного дослідження тканин нирок пацієнтів 3 груп**

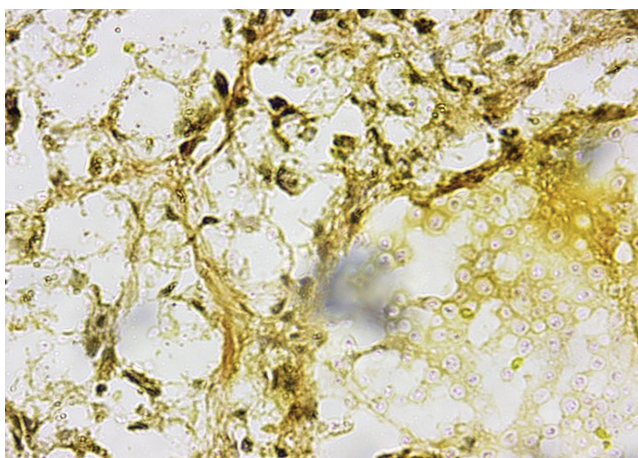
Групи	PAS-реакція	Забавлення за Ван Гізоном
Група 1 туберкульоз з ВІЛ-інфекцією/СНІД	Грибкова, бактеріальна, паразитарна флора не виявлена	Фіброзні зміни варіювали від слабко виразних до помірних, локалізувалися навколо виразних полів некрозу
Група 2 тальковий гранулематоз з ВІЛ-інфекцією/СНІД	Грибкова, бактеріальна, паразитарна флора не виявлена	Наявність фіброзних змін спостерігалась переважно периваскулярно, в кількох випадках
Група 3 криптококозом та ВІЛ-інфекцією/СНІД	В усіх досліджуваних зразках ідентифіковано криптококи з переважанням інкапсульованих форм як в межах гранулематозних осередків так і поза ними	Наявність фіброзних змін спостерігалась переважно периваскулярно, слабкого ступеню В усіх досліджуваних зразках ідентифіковано криптококи з переважанням інкапсульованих форм як в межах гранулематозних осередків так і поза ними

Криптококи виявлялись при постановці PAS-реакції у вигляді темно-фіолетових/темно-рожевих мікросфер, слабо пов'язаних між собою, з чітким обідком капсули (рис. 5).



**Рис. 5.** Група 3. Множинна дисемінація криптококами, переважно в інкапсульованій формі. PAS-реакція.  $\times 400$

Криптококи вільно ідентифікувались у зразках забарвлених за Ван Гізоном – у вигляді слабо-фіолетових сфер з гало, контури якого фарбовані жовтим, при чому виявлене тісне прилягання їх один до одного (рис. 6).



**Рис. 6.** Група 3. Наявність конгломерації інкапсульованих форм криптококів. Забарвлення за Ван-Гізоном.  $\times 400$

Для об'єктивної оцінки клітинного складу гранульом та змін тканини поза межами гранулематозного осередку, оцінці інтенсивності запально-клітинної реакції виконувалось ІГХД за обраними маркерами.

Експресія CD4 та CD8 проявлялась однаково для всіх досліджуваних груп –

виявлялись поодинокі Т-лімфоцити у складі запально-клітинного валу здебільшого по зовнішньому краю, що свідчить про слабку ланку Т-клітинного імунітету у відповідь на альтеруючий фактор в незалежності від його біологічної природи [18].

Експресія CD20 мала певні відмінності у міжгруповому розподілі: у групі 1 В-лімфоцити виявлялись, як компонент гранульом, зокрема в складі запально-клітинного валу. У групі 2 спостерігались поодинокі В-лімфоцити, як компонент інтерстиціальних дрібно-фокальних інфільтратів, оскільки альтеруючий агент був достовірно відсутній. У групі 3 наявність В-лімфоцитів у складі дрібних та середніх гранульом свідчить про незрілість гранульом та на користь більш високого ступеня активності процесу. Також В-лімфоцити виявлялись у ділянках криптококової дисемінації поза межами гранульом, зокрема в осередках «псевдо кіст».

При оцінці експресії CD68 у першій досліджуваній групі виявлялись поодинокі макрофаги у складі запально-клітинного валу локалізовані здебільшого по внутрішньому краю, що відповідає класичним імунним механізмам. У другій досліджуваній групі практично не визначалась наявність макрофагальної ланки імунітету. У третій групі кількість макрофагів варіювала від одиничних до помірної кількості в залежності від розмірів гранульом в яких вони були ідентифіковані. Результати ІГХД дослідження представлено в таблиці 3.

## ОБГОВОРЕННЯ

Патологоанатомічний розтин не втрачає свою актуальність та залишається важливим інструментом для виявлення та розуміння захворювань, зокрема й з ураженням нирок, у пацієнтів з ВІЛ/СНІД. Порівняльний аналіз даних проведених аутопсій з результатами патоморфологічних досліджень та прижиттєво-встановленого діагнозу показав важливі відмінності в контексті діагностики ураження нирок в групі 1 та 3 на прижиттєвому етапі. Існують дослідження що припускають

## Оцінка експресії імуногістохімічних маркерів в тканині нирок

	CD4+	CD8+	CD20	CD68
Група 1 туберкульоз з ВІЛ-інфекцією/СНІД	Поодинокі Т-лімфоцити у складі запально-клітинного валу здебільшого по зовнішньому краю	Поодинокі Т-лімфоцити у складі запально-клітинного валу здебільшого по зовнішньому краю	Експресія в складі запально-клітинного валу	Слабка експресія в складі запально-клітинного валу здебільшого по внутрішньому краю
Група 2 тальковий гранулематоз з ВІЛ-інфекцією/СНІД	Поодинокі Т-лімфоцити у складі інтерстиціальних дрібнофокальних інфільтратів	Поодинокі Т-лімфоцити у складі інтерстиціальних дрібнофокальних інфільтратів	Поодинокі В-лімфоцити у складі інтерстиціальних дрібнофокальних інфільтратів	Слабка експресія в складі інтерстиціальних дрібнофокальних інфільтратів
Група 3 криптокозом та ВІЛ-інфекцією/СНІД	Одиничні Т-лімфоцити у складі дрібних та середніх гранульом, поодинокі Т-лімфоцити в ділянках крипто кокової десимінації	Одиничні Т-лімфоцити у складі дрібних та середніх гранульом, поодинокі Т-лімфоцити в ділянках крипто кокової десимінації	Одиничні В-лімфоцити у складі дрібних та середніх гранульом, поодинокі В-лімфоцити в ділянках крипто кокової десимінації	Слабо та помірно виражена експресія у складі середніх та великих гранульом, в ділянках криптококової десимінації

наявність клітинних атипій, імуносупресії, антиретровірусної терапії, антибіотиків та опортуністичних інфекцій як основних модифікаторів запальної відповіді у пацієнтів з ВІЛ/СНІДом та бактеріальних інфекцій [19].

Слабо виражена експресія маркерів підтипів Т-лімфоцитів, а саме CD4- хелперів та CD8-супресорів у всіх досліджуваних зразках можливо порівняти вираженістю імуносупресії, яка встановлена на клінічному етапі. Крім того, ВІЛ-інфекція здатна змінювати класичну морфологію гранулематозного запалення. Макрофагальні, мікрогліальні клітини та антиген-специфічні Т-клітини, включаючи CD4+ і CD8+ Т-клітини, критично залучені в імунні відповіді на інфекцію викликану *S. Neoformans*. Імунні відповіді Th1, що характеризуються IFN- $\gamma$ , і імунні відповіді Th17, які характеризуються IL-17A, забезпечують захист від *S. Neoformans*. IFN- $\gamma$  активує клітини макрофагального ряду та сприяє класичній активації макрофагів, яка корелює з кліренсом грибка. Навпаки, цитокіни Th2, такі як IL-4, IL-5

та IL-13, стимулюють альтернативну активацію макрофагів, яка пов'язана з прогресуванням захворювання [20].

Слабка залученість макрофагальної ланки імунітету у вигляді поодиноких CD68-позитивних клітин у 3 групі в порівнянні з кількістю збудника, свідчить про неспроможність імунної системи ізолювати альтеруючий фактор, що може бути пояснено біологічними особливостями криптококової флори.

Натомість у 1 групі збудник, який був локалізований у гранульомах та достовірно невідтверджено його наявність в прилеглому середовищі свідчить про провідну роль гранулематозного запалення в стримуванні розповсюдження туберкульозної інфекції в контексті ураження нирок. Така відмінність гістологічної картини при схожому рівні CD4 клітин свідчить про ймовірну більшу роль інших факторів, окрім стану імунної системи, у формуванні адекватної імунної відповіді в контексті ураження нирок.

Гістологічна верифікація гранулематозних уражень є «золотим» стандартом діагностики, що значною мірою впливає на лікувальну тактику в випадках прижиттєвої діагностики та коректного формулювання патологоанатомічного діагнозу у випадках постмортальної діагностики.

Важливим питаннями для клініко-морфологічної діагностики гранулематозних захворювань нирок є виявлення специфічної морфологічної картини та етіологічного чинника.

Таким чином, патоморфологічне дослідження біопсійного, операційного та секційного матеріалу при підозрі на гранулематозне ураження нирок є невід'ємним діагностичним заходом. Дослідження клініко-морфологічних залежностей проявів гранулематозних хвороб у контингентах хворих з ВІЛ-інфекцією/СНІД сприяють покращенню диференційної гістологічної діагностики цих нозологічних форм та прогнозуванню їхнього клінічного перебігу, в разі застосування консервативних та хірургічних методів лікування.

## ВИСНОВКИ

1. Прижиттєва діагностика ураження нирок при генералізованих інфекційних процесах у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією/СНІД залишається нереалізованою не зважаючи на доступність та малоінвазивність існуючих діагностичних методик.
2. Інклюзії тальку або інших целулоїдних субстанцій в нирках достовірно не було виявлено жодним з застосованих методів, що виключає нирки з потенційних органів-мішеней для талькового гранулематозу.
3. Застосування гістохімічних методів діагностики дозволяє виключити інші етіологічні фактори розвитку гранулематозного ураження нирок у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією/СНІД, або іншою імуносупресією. Ці методи допомагають оцінити імунну спроможність різних ланок імунітету в обмеженні інфекційного вогнища та оцінити розповсюдженість процесу.

Вони є дієвим методом характеристики морфологічних особливостей інфекційного агенту, зокрема грибової етіології.

4. ІГХД дозволяє встановлювати фенотип клітинного інфільтрату, оцінити склад гранульом та вираженість імунної реакції на альтеруючий фактор.

## Перспективи подальших досліджень

Необхідні подальші дослідження складу клітинного інфільтрату для з'ясування повного ниркового фізіо-патологічного механізму, морфологічних проявів, пов'язаних з гранулематозними захворюваннями, асоційованими/поєднаними з ВІЛ-інфекцією/СНІДом.

**Конфлікт інтересів.** Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

## REFERENCES

1. Swanepoel CR, Atta MG, D'Agati VD, Estrella MM, Fogo AB, Naicker S, Post FA, Wearne N, Winkler CA, Cheung M, Wheeler DC, Winkel-mayer WC, Wyatt CM; Conference Participants. Kidney disease in the setting of HIV infection: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2018 Mar;93(3):545-559. DOI: 10.1016/j.kint.2017.11.007. Epub 2018 Feb 3. PMID: 29398134; PMCID: PMC5983378.
2. Rao TK, Filippone EJ, Nicastrì AD, Landesman SH, Frank E, Chen CK, Friedman EA. Associated focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* 1984 Mar 15;310(11):669-73. DOI: 10.1056/NEJM198403153101101. PMID: 6700641
3. Weiner NJ, Goodman JW, Kimmel PL. The HIV-associated renal diseases: current insight into pathogenesis and treatment. *Kidney Int.* 2003 May;63(5):1618-31. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2003.00901.x. PMID: 12675837.
4. Alfano G, Cappelli G, Fontana F, Di Lullo L, Di Iorio B, Bellasi A, Guaraldi G. Kidney Disease in HIV Infection. *J Clin Med.* 2019 Aug 19;8(8):1254. DOI: 10.3390/jcm8081254. PMID: 31430930;

- PMCID: PMC6722524.
5. Lucas GM, Ross MJ, Stock PG, Shlipak MG, Wyatt CM, Gupta SK, Atta MG, Wools-Kaloustian KK, Pham PA, Bruggeman LA, Lennox JL, Ray PE, Kalayjian RC; HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease in patients infected with HIV: 2014 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2014 Nov 1;59(9):e96-138. DOI: 10.1093/cid/ciu617. Epub 2014 Sep 17. PMID: 25234519; PMCID: PMC4271038.
  6. Rosenberg AZ, Naicker S, Winkler CA, Kopp JB. HIV-associated nephropathies: epidemiology, pathology, mechanisms and treatment. *Nat Rev Nephrol*. 2015 Mar;11(3):150-60. DOI: 10.1038/nrneph.2015.9. Epub 2015 Feb 17. PMID: 25686569.
  7. Yilma D, Abdissa A, Kästel P, Tesfaye M, Olsen MF, Girma T, Ritz C, Friis H, Andersen ÅB, Kirk O. Serum creatinine and estimated glomerular filtration rates in HIV positive and negative adults in Ethiopia. *PLoS One*. 2019 Feb 12;14(2):e0211630. DOI: 10.1371/journal.pone.0211630. PMID: 30753190; PMCID: PMC6372225.
  8. Gagneux-Brunon A, Mariat C, Delanaye P. Cystatin C in HIV-infected patients: promising but not yet ready for prime time. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Apr;27(4):1305-13. DOI: 10.1093/ndt/gfs001. Epub 2012 Mar 6. PMID: 22399493.
  9. Waheed S, Atta MG. Predictors of HIV-associated nephropathy. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014 May;12(5):555-63. DOI: 10.1586/14787210.2014.901170. Epub 2014 Mar 21. PMID: 24655211.
  10. Vali PS, Ismal K, Gowrishankar S, Sahay M. Renal disease in human immunodeficiency virus - Not just HIV-associated nephropathy. *Indian J Nephrol*. 2012 Mar;22(2):98-102. DOI: 10.4103/0971-4065.97117. PMID: 22787310; PMCID: PMC3391831.
  11. Sati H, Alastruey-Izquierdo A, Perfect J, Govender NP, Harrison TS, Chiller T, Sorrell TC, Bongomin F, Oladele R, Chakrabarti A, Wahyuning-sih R, Colombo AL, Rodriguez-Tudela JL, Beyrer C, Ford N. HIV and fungal priority pathogens. *Lancet HIV*. 2023 Nov;10(11):e750-e754. DOI: 10.1016/S2352-3018(23)00174-1. Epub 2023 Oct 9. PMID: 37827187; PMCID: PMC7615271
  12. Rajasingham R, Govender NP, Jordan A, Loyse A, Shroufi A, Denning DW, Meya DB, Chiller TM, Boulware DR. The global burden of HIV-associated cryptococcal infection in adults in 2020: a modelling analysis. *Lancet Infect Dis*. 2022 Dec;22(12):1748-1755. DOI: 10.1016/S1473-3099(22)00499-6. Epub 2022 Aug 29. Erratum in: *Lancet Infect Dis*. 2023 Jan;23(1):e1. DOI: 10.1016/S1473-3099(22)00597-7. PMID: 36049486; PMCID: PMC9701154.
  13. Meintjes G, Maartens G. HIV-Associated Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2024 Jul 25;391(4):343-355. DOI: 10.1056/NEJMra2308181. PMID: 39047241
  14. David J. Dabbs/ Diagnostic Immunohistochemistry, 6th Edition Theranostic and genomic applications.-2021.-1000p.
  15. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology Seven edition/edited by J.Rosai- Elsevier Inc, 2011.Vol 1, Ch. 2,3-p.25-93.
  16. Robbins and Cotran pathologic basis of disease / [edited by] Vinay Kumar, Abul K. Abbas, Jon C. Aster; Ninth edition. 2015], 1379 p.
  17. Ye Z, Lin Y, Cao Q, He Y, Xue L. Granulomas as the Most Useful Histopathological Feature in Distinguishing between Crohn's Disease and Intestinal Tuberculosis in Endoscopic Biopsy Specimens. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Dec;94(49):e2157. DOI: 10.1097/MD.0000000000002157. PMID: 26656343; PMCID: PMC5008488.
  18. Canaday DH, Toossi Z. Granulomatous Responses in HIV and Mycobacterium tuberculosis Coinfection. *J Infect Dis*. 2016 Nov 1;214(9):1292-1293. DOI: 10.1093/infdis/jiw314. Epub 2016 Jul 26. PMID: 27462091.
  19. Justiz Vaillant AA, Qurie A. Immunodeficiency. 2023 Jun 26. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 29763203.
  20. Chen Y, Shi ZW, Strickland AB, Shi M. Cryptococcus neoformans Infection in the Central Nervous System: The Battle between Host and Pathogen. *J Fungi (Basel)*. 2022 Oct 12;8(10):1069. DOI: 10.3390/jof8101069. PMID: 36294634; PMCID: PMC9605252.

## CHARACTERIZATION OF MORPHOLOGIC ASPECTS OF GRANULOMATOUS RENAL LESIONS IN TUBERCULOSIS, TALCOSIS AND CRYPTOCOCCOSIS IN PATIENTS WITH HIV/AIDS

*Baran S.Z.*

*Shupyk National University of Health Care of Ukraine, Kyiv, Ukraine*

*serhiybaran@gmail.com*

**Aim:** to characterize and improve the differential diagnosis of morphological, histochemical and immunohistochemical changes of granulomatous inflammation in the kidneys of patients with tuberculosis, cryptococcosis and talcosis with co-infection with HIV/AIDS.

**Materials and methods.** A retrospective, cohort, single-center, analytical analysis of 400 medical cards of inpatients from 2010 to 2022 inclusive was performed and cases were selected according to the inclusion criteria, data from pathology reports were analyzed, histological specimens were re-examined, and additional studies were performed - histochemical, immunohistochemical, and polarized light microscopy. Materials were obtained from 75 deceased with laboratory-verified HIV infection, aged 25 to 75 years, regardless of gender. Depending on the clinical data and the results of the autopsy examination, the patients were divided into 3 groups. The first group includes 30 cases with HIV/AIDS-tuberculosis co-infection; the second group includes 25 cases diagnosed with talc granulomatosis and HIV/AIDS; the third group includes 20 cases with cryptococcosis and HIV/AIDS.

**Results.** The study of the material from the group of patients with TB-HIV/AIDS co-infection revealed that granulomas were represented by all size variants, with a predominance of small and medium-sized types.

The inflammatory cellular shaft was uniform in most cases, but the altering component/caseous necrosis was not found in all granulomas and had a different degree of severity. No alternative necrotic changes, including caseous inflammation, were found outside the granulomas. The fibrous component was detected in most of the studied cases in varying degrees of maturity. Histologic examination with hematoxylin and eosin staining in the cases of the second study group did not reveal granulomatous inflammation, including that induced by talc deposits. The third group with cryptococcal renal lesions included several forms of inflammatory reactions - granulomatous and without granuloma formation (cystic defects, cryptococcal dissemination in all histological structures of the kidney). In most cases (24, 80%), glomerular changes were detected in the form of thickening of the basal membranes of glomerular capillaries, some with pseudo-splitting; collapsed changes in the glomerular capillary loops; mesangial hypercellularity and mild proliferation of the endothelium of the capillary loops. Some cases (17, 56.6%) demonstrated focal segmental glomerulosclerosis. In one case, nodules with complete sclerosis were detected. There were focal interstitial infiltrates of lymphoplasmacytic composition.

**Conclusions.** The lifetime diagnosis of specific renal damage in generalized infectious processes in patients with HIV/AIDS remains unrealized despite the availability and minimally invasive nature of existing diagnostic methods.

**Keywords:** granuloma, HIV/AIDS, tuberculosis, talcosis, cryptococcosis, renal complications.