

ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЙ МИКОБАКТЕРИОЗ У ПАЦИЕНТА С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ НА СТАДИИ СПИДА

Т. Ф. ОТТЕН¹, Н. В. ФОМЕНКОВА², М. Ю. МАЙСКАЯ³, О. Н. ЛЕОНОВА², Б. М. АРИЭЛЬ^{1,2}

THE AIDS PATIENT SUFFERING FROM GENERALIZED MYCOBACTERIOSIS

T. F. OTTEN¹, N. V. FOMENKOVA², M. YU. MAYSKAYA³, O. N. LEONOVA², B. M. ARIEL^{1,2}

¹ФГБУ «СПб НИИФ» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург

²Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, г. Санкт-Петербург

³ГБУЗ «СПб Городское патолого-анатомическое бюро», г. Санкт-Петербург

¹St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, RF

²Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, St. Petersburg, RF

³St. Petersburg Autopsy Bureau, St. Petersburg, RF

Наблюдали микобактериоз, вызванный лекарственно-устойчивым штаммом *M. avium* (подвид *hominissuis*), у больного ВИЧ-инфекцией на стадии СПИДа. Тяжесть иммунодефицита и невозможность провести антибактериальную и противовирусную терапию способствовали стремительному прогрессированию микобактериоза, ранней лимфогематогенной генерализации и летальному исходу спустя 16 мес. от начала заболевания. Особенности микобактериоза в данном случае являются массивность бактериального обсеменения, отсутствие специфических гранулематозных изменений в паренхиматозных органах, массивное поражение лимфоузлов, некротизированных на большем протяжении, и наличие параспецифических изменений. Это подчеркивает сходство патогенеза микобактериоза с патогенезом первичного туберкулеза легких.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, СПИД, микобактериоз, *M. avium*.

The clinical case of mycobacteriosis caused by drug resistant strains of *M. avium* (subspecies of *hominissuis*), was observed in the patient suffering from HIV at the stage of AIDS. The severity of immune deficiency and the absence of opportunity for antibacterial and antiviral therapy promoted the rapid progression of mycobacteriosis, early lymphogeneous generalization and the lethal outcome in 16 months from the start of the disease. Mycobacteriosis in this clinical case was specifically characterized by the massive bacterial semination, the absence of specific granulomatous changes in parenchymal organs, massive lesion of lymph nodes with extensive necrosis and the presence of para-specific changes. It highlights the similarity of mycobacteriosis pathogenesis with pathogenesis of primary tuberculosis.

Key words: HIV-infection, AIDS, mycobacteriosis, *M. avium*.

Микобактериоз, как и туберкулез, относится к оппортунистическим заболеваниям при ВИЧ-инфекции [2, 5]. На ее ранних стадиях встречается большей частью туберкулез органов дыхания, существенно не отличающийся от туберкулеза у пациентов без ВИЧ-инфекции. В то же время на поздних стадиях (с резко выраженным поражением лимфоидной ткани) как туберкулез, так и микобактериоз протекают с высокой склонностью к генерализации [1]. Иными словами, микобактериоз следует рассматривать как одно из поздних осложнений ВИЧ-инфекции, когда легочная ткань и плевра поражаются редко, преобладают же генерализованные диссеминации с распространенной внелегочной локализацией патологических изменений [3, 7, 8].

В связи с почти полным совпадением клинической характеристики микобактериоза и туберкулеза, их рентгенологической картины и лабораторных данных, а также трудностями микробиологического выявления нетуберкулезных микобактерий (НТМБ) [4, 9] микобактериоз у лиц с ВИЧ-инфекцией расценивается чаще всего как туберкулез, и его официальная регистрация не осуществляется.

В связи с этим нарушаются регистрация и статистический учет как туберкулеза, так и микобакте-

риоза. Выходом из этого положения является дальнейшее всестороннее изучение микобактериоза, его клинико-морфологических особенностей на отдельных показательных наблюдениях, а также своевременная диагностика с последующей регистрацией всех случаев. При этом одним из важнейших критериев диагностики микобактериоза является выделение и идентификация НТМБ [4].

Представляем случай микобактериоза, вызванного *M. avium*, в динамике развития ВИЧ-инфекции. Выделение возбудителя проводили прижизненно на материале, полученном на высоте развития СПИДа и в период его прогрессирования, а также при аутопсии.

Больной Р., 1978 г. рождения, житель г. Санкт-Петербурга, инфицирован при гомосексуальных контактах. ВИЧ-инфекция выявлена в 2005 г., на учете в центре СПИДа до 2011 г. не состоял и противовирусную терапию не получал.

С января 2011 г. субфебрильная температура, снижение массы тела на 8 кг. При объективном осмотре состояние средней тяжести, в легких при аускультации жесткое дыхание, сухие хрипы. Гемоглобин – 92 г/л, эритроциты $3,5 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $6,3 \times 10^9$ /л, АЛат – 3,55 ед/л. Содержание

CD4-лимфоцитов составляло 4% – 80 кл/мкл, вирусная нагрузка ВИЧ – 11 42 767 коп/мл.

В феврале 2011 г. выявлен диссеминированный процесс в легких и заподозрен туберкулез. При обследовании в противотуберкулезном диспансере на рентгенограмме органов грудной клетки от 25.04.2011 г. легочный рисунок усилен, корни структурны, определялись диффузный пневмосклероз и эмфизема (рис. 1). Диагноз туберкулеза был снят, антибактериального лечения больной не получал.

Поступил в центр СПИДа с жалобами на одышку, общую слабость, лихорадку до 39°C и находился на стационарном лечении с 16.04.2011 г. по 16.09.2011 г.

При посеве промывных вод бронхов от 28.04.2011 г. и мокроты от 29.04.2011 г. выделены кислотоустойчивые микобактерии, идентифицированные как *M. avium*. На рентгенограммах органов грудной клетки от 18.05.2011, 30.05.2011, 21.06.2011 г. – без патологии. На рентгенограмме органов грудной клетки и томограмме от 21.07.2011 г. усилен легочный рисунок, лимфоузлы не увеличены; выявлена забрюшинная лимфаденопатия. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости в динамике отмечалось прогрессирование процесса – появление множественных парааортальных лимфоузлов, увеличенных до 16 мм, гепатомегалия, забрюшинная лимфаденопатия (до 16 мм), отечность паренхимы обеих почек, расширение чашечек и лоханки левой почки.

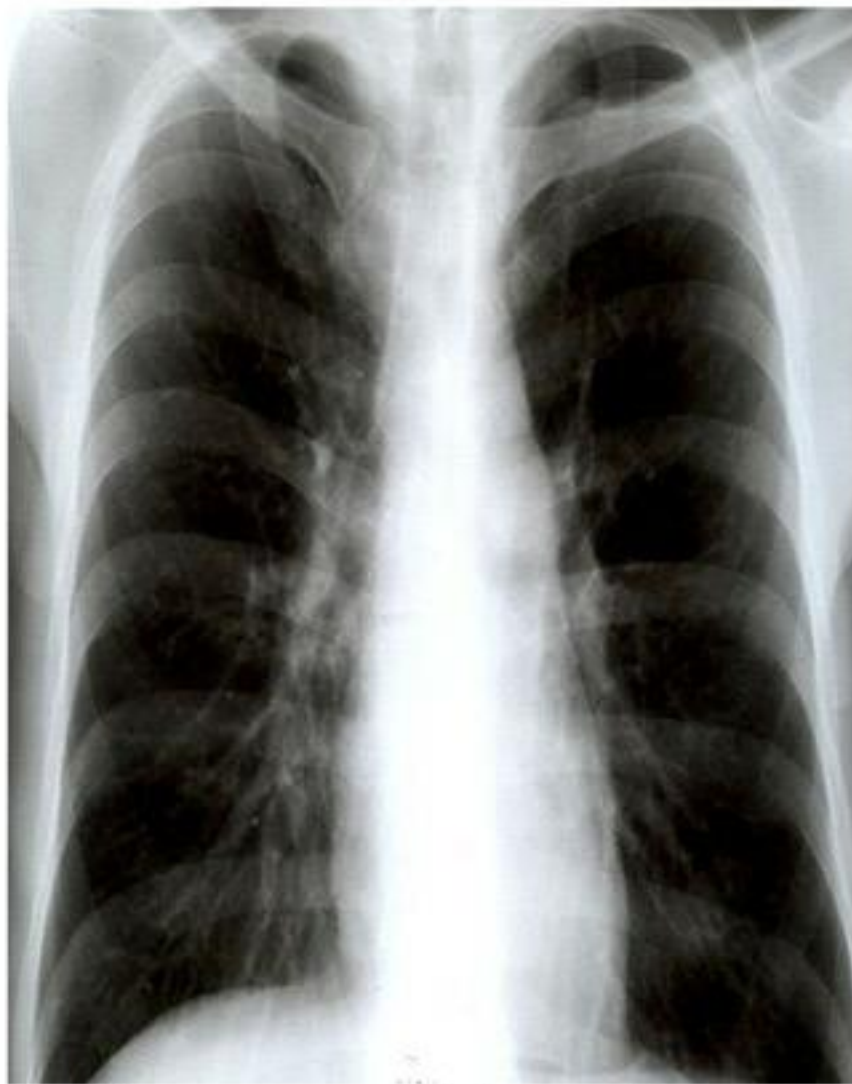


Рис. 1. Рентгенограмма грудной клетки. Легочный рисунок усилен, корни структурны, диффузный пневмосклероз, эмфизема

В биоптате пахового лимфоузла – синусный гистиоцитоз, а также значительное количество эпителиоидно-клеточных гранулем с клетками Лангханса, что характерно и для туберкулеза, и для микобактериоза.

В связи с длительной лихорадкой неясного генеза проведено бактериологическое исследование крови, при котором выделена культура *M. avium*, и 22.07.2011 г. диагностирован микобактериоз, вызванный атипичными микобактериями.

Лечение – антибактериальное (абактал, амикацин, азитромицин, клаксид, меронем, рифабутин, клиндамицин, зитролид, таваник, ципрофлоксацин), преднизолонотерапия; высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ) (эпивир, зиаген, реатаз 300 мг + ритонавир 100 мг; с заменой реатаза интеленсом), микосист, вифенд.

Пациент постоянно уклонялся от ВААРТ, приема антибактериальных и противотуберкулезных препаратов. В течение 154 дней пребывания в стационаре лихорадка сохранялась, а при иммунологическом исследовании крови выявлено снижение числа CD4-лимфоцитов до 5% – 28 кл/мкл, хотя вирусная нагрузка ВИЧ уменьшилась до 34 456 коп/мл. В связи с нежеланием лечиться больной выписан в тяжелом состоянии с основным диагнозом: ВИЧ-инфекция, стадия 4В, на ВААРТ, неполная ремиссия (начало 13.05.2011 г., смена 07.07.2011, 11.08.2011 г.).

Осложнения: атипичный микобактериоз с поражением забрюшинных лимфоузлов; дефицит массы тела > 10%; энцефалопатия; оральная кандидоз.

Сопутствующая патология: анемия тяжелой степени; хронический панкреатит.

Противовирусную и противотуберкулезную терапию пациент прервал самовольно после выписки из стационара. В результате этого с декабря 2011 г. отмечались лихорадка, общая слабость. Повторно находился в стационаре центра СПИДа с 17.01.2012 по 09.04.2012 г. При поступлении жалобы на лихорадку в течение нескольких месяцев, общую слабость. Больной пониженного питания (масса тела 54 кг при росте 174,5 см), общее состояние средней тяжести, язык влажный, с белым налетом и другими проявлениями орофарингеального кандидоза. На шее пальпировались лимфатические узлы диаметром до 1 см, эластичные, безболезненные. Печень выступала из-под реберной дуги на 2 см по среднеключичной линии.

При лабораторном исследовании крови вирусная нагрузка ВИЧ составила 101 708 коп/мл, число CD4-лимфоцитов 2% – 21 кл/мкл. На протяжении всего пребывания в стационаре сохранялась анемия.

На рентгенограмме от 18.01.2012 г. в легких без очаговых изменений, корни структурные, однако на КТ грудной клетки – признаки очаговых субплевральных образований в обоих легких и лимфаденопатия средостения.

УЗИ брюшной полости – гепатоспленомегалия, расширение чашечек и лоханки левой почки, в проекции печеночно-двенадцатиперстно-кишечной связки и паракавально – множественные лимфоузлы (диаметром до 2 см). Обнаружена также забрюшинная лимфаденопатия.

При посеве крови (от 26.01.2012 г.) и кала (от 6.02.2012 г.) выделены культуры *M. avium*.

Назначили антибактериальную и противовирусную терапию под контролем медицинской сестры: микобутин 150 мг через день, этамбутол 1,6 г/сут, азитромицин 0,5 г/сут. Противовирусная терапия – эпивир по 1 таблетке 2 раза в сутки, зерит по 30 мг 2 раза в сутки, презиста по 600 мг 2 раза в сутки, ритонавир по 100 мг 2 раза в сутки.

Вследствие уклонения от регулярного приема препаратов и развития резистентности проводили смену противовирусной терапии. К классу ингибиторов протеазы чувствительность была сохранена, сформировалась высокая устойчивость к ламивудину, абакавиру, диданозину, эмтрицитабину (класс нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы), определена промежуточная устойчивость к эфавиренцу, этравирину, рилпивирину, высокая устойчивость к невирапину (класс ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы).

В течение 83 дней пребывания в стационаре пациент лихорадил (до 38-39°C), однако состояние улучшилось, наблюдалось увеличение массы тела.

Выписан на амбулаторное лечение по собственному желанию с основным диагнозом: ВИЧ-инфекция, стадия 4В, фаза прогрессирования.

Осложнение: оральная кандидоз; атипичный микобактериоз (забрюшинных и внутригрудных лимфоузлов в фазе инфильтрации), *M. avium*++; анемия тяжелой степени; дефицит массы тела; энцефалопатия смешанного генеза.

Сопутствующая патология: хронический пиелонефрит (вне обострения); расстройство личности и поведения вследствие дисфункции или повреждения головного мозга.

19.09.2012 г. пациент поступил в стационар после очередного прекращения ВААРТ и приема противотуберкулезных препаратов в третий и последний раз.

УЗИ брюшной полости – увеличение правой доли печени с подчеркнутостью ее трубчатых структур, желчнокаменная болезнь, холецистолитиаз, выраженная забрюшинная лимфаденопатия (до 33 мм). Асцит (до 300 мл), гидроперикард, косвенные признаки почечной недостаточности, застой содержимого желудка.

Умер 20.09.2012 г. в течение первых суток пребывания в стационаре.

Посмертный клинический диагноз: основное заболевание – ВИЧ-инфекция 5-й стадии, прогрессирование на фоне прерывания АРВТ.

Осложнения: атипичный микобактериоз забрюшинных лимфатических узлов, вызванный *M. avium*,

менингоэнцефалит, анемия тяжелой степени, полиорганная недостаточность.

Сопутствующие заболевания: желчнокаменная болезнь, хронический холецистит, панкреатит.

Патолого-анатомический диагноз.

Основное заболевание: болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями микобактериальной инфекции, лимфожелезистая генерализация атипичного микобактериоза – казеозный лимфаденит бифуркационных, мезентериальных и забрюшинных лимфоузлов; ВИЧ-энцефалит.

Осложнения: кахексия; паренхиматозная дистрофия миокарда, печени и почек, малокровие внутренних органов, кожи и слизистых оболочек, атрофия скелетных мышц, отек головного мозга.

Сопутствующая патология: хронический бронхит вне обострения, пневмосклероз, обструктивная эмфизема.

По данным вскрытия: сердце размером 8,1 × 4,2 × 3 см, миокард дряблый, желтоватый. Легкие повышенной воздушности, малокровные, режутся с хрустом, бронхи зияют и выступают над поверхностью разреза. Почки одинакового размера 8 × 4 × 4 см, массой 267 г, с гладкой поверхностью и легко снимающейся капсулой, корковый слой желтый, пирамиды бледно-красного цвета. Печень размером 26 × 17 × 14 см, массой 1 450 г, на разрезе желто-коричневая, дряблая, рисунок долек подчеркнут. Слизистая оболочка тонкой и толстой кишок без патологических особенностей. Селезенка размером 9 × 6,8 × 5 см, массой 140 г, на разрезе вишневая, без соскоба.

Бронхопульмональные лимфатические узлы увеличены до 4 × 2 см, спаяны в пакеты, серовато-черные, на их разрезе определяются крупные очаги некроза. Мезентериальные и забрюшинные лимфоузлы резко увеличены и спаяны в пакеты размером до 12 × 5 см, желтые, на разрезе на большем протяжении представлены казеозными массами мягкой консистенции.

При гистологическом исследовании легких ткань эмфизематозна, умеренно полнокровна, с очагами межочечного воспаления неспецифического характера; просветы бронхиол свободны или содержат небольшое количество слущенных эпителиальных клеток. В почках – дистрофия эпителия канальцев, неспецифическая очаговая инфильтрация интерстиция мононуклеарными клетками с примесью нейтрофилов. Общая структура печени сохранена, имеются зернистая дистрофия гепатоцитов, незначительное расширение портальных трактов с мелкими мононуклеарными инфильтратами с примесью нейтрофильных лейкоцитов, явлениями лейкостаза и лейкодиapedеза. Селезенка со стертым рисунком и полнокровной стромой, резким уменьшением числа лимфоидных элементов. Эпителий слизистой оболочки тонкой кишки десквамирован, в отечной рыхлой строме – скопления крупных макрофагов с пенистой цитоплазмой. В миокарде – гипертрофия

мышечных волокон, дистрофия кардиомиоцитов, периваскулярный и перимускулярный отек стромы, набухание эндотелия капилляров. В головном мозге – дистрофические изменения нейронов, очаговый слабо выраженный глиоз, перицеллюлярный отек, набухание и десквамация эндотелия, гомогенизация и отек сосудистой стенки.

В забрюшинных и внутригрудных лимфоузлах фолликулы не определяются, большая часть ткани занята некрозами, по периферии которых имеется более или менее отчетливый вал из крупных макрофагов с зернистой и комковатой цитоплазмой, а снаружи от него – скудная строма с единичными лимфоидными элементами; встречаются отдельные гигантские многоядерные клетки Лангханса. При иммуногистохимическом исследовании показано, что макрофаги являются CD-позитивными (рис. 2).

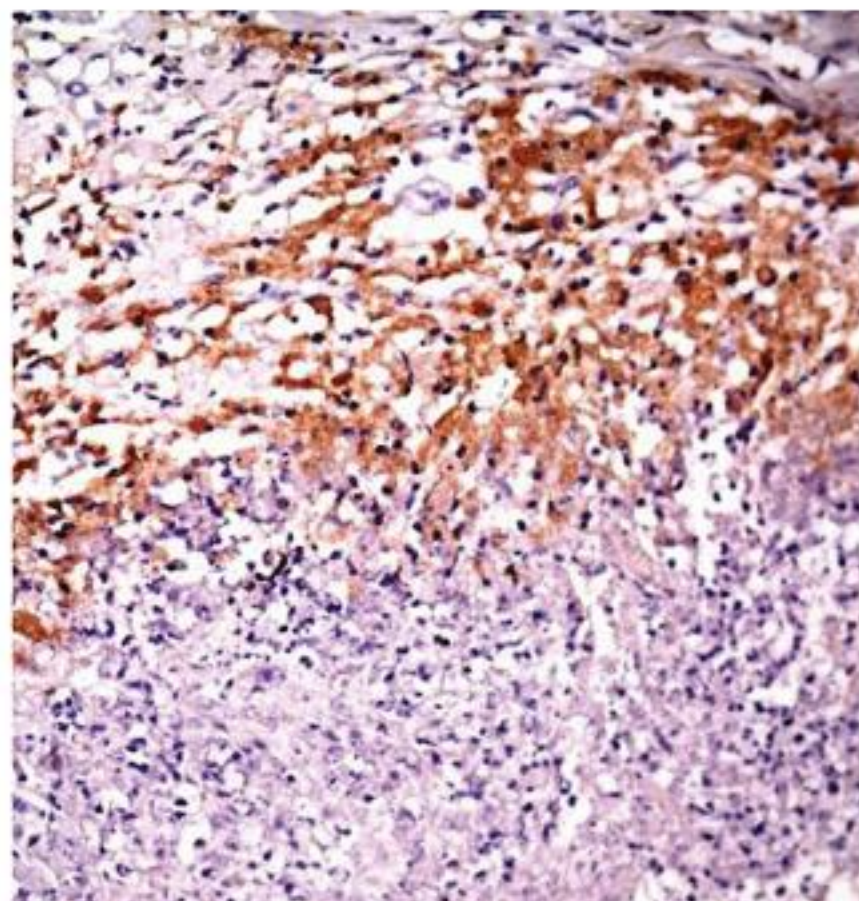


Рис. 2. Лимфатический узел. Макрофаги CD68. Иммуногистохимическое исследование, $\times 200$

При окраске по Цилю – Нельсену в лимфатических узлах, селезенке, почках, кишке и печени обнаружены кислотоустойчивые микобактерии в большем или меньшем количестве (рис. 3-6). В то же время они не были выявлены ни в легких, ни в головном мозге и других органах.

При бактериологическом исследовании аутопсийного материала выделена культура *M. avium*. Ее видовая идентификация так же, как идентификация ранее выделенных культур, проведена бактериологическими, биохимическими и молекулярно-генетическими методами (Lifescience Hain, Германия). Генотипирование в лаборатории молекулярной микробиологии ФБУР «НИИЭМ им. Пастера» (СПб) м.н.с. Д. А. Старковой показало, что речь идет о *M. avium*, подвид *hominissuis*. Культура

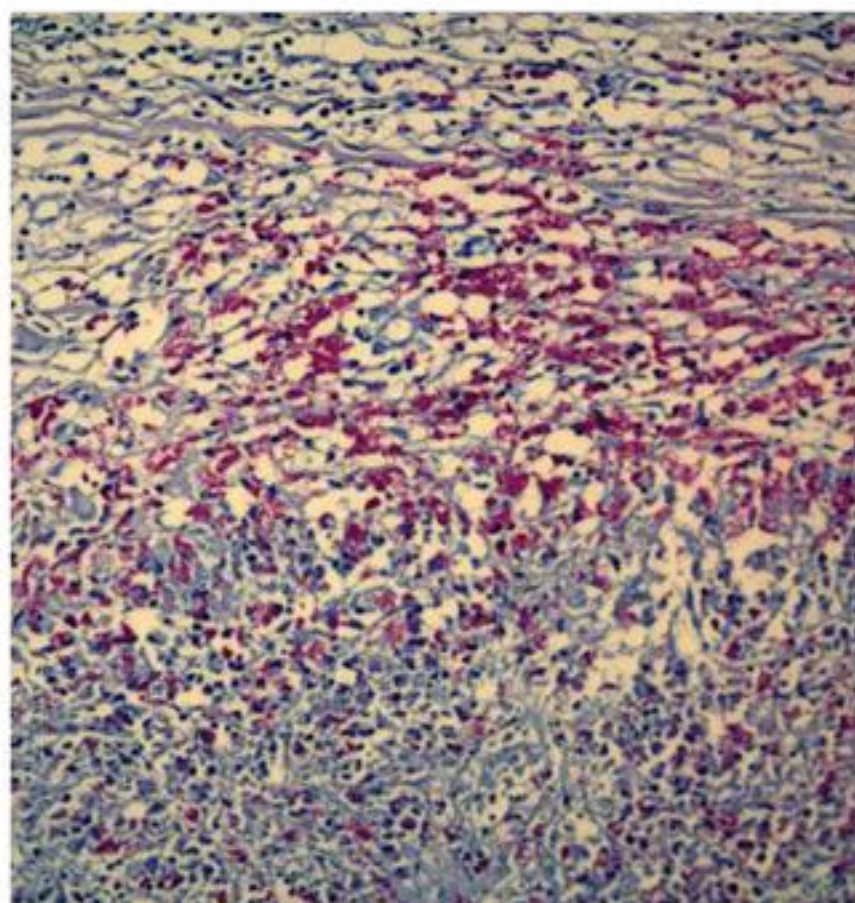


Рис. 3. Лимфатический узел. Большие скопления НТМБ. Окраска по Цилю – Нельсену, $\times 200$

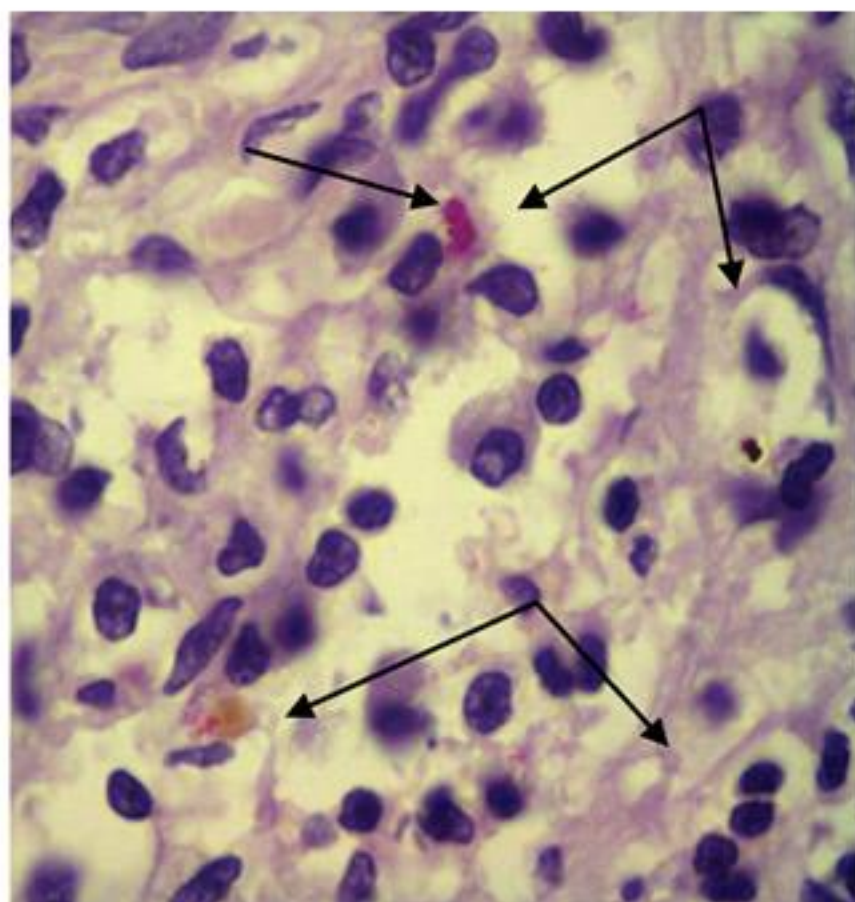


Рис. 4. Почка. Скопления НТМБ. Окраска по Цилю – Нельсену, $\times 1000$

обладала тотальной устойчивостью ко всем противотуберкулезным препаратам.

Заключение

Диагностика микобактериоза постоянно сталкивается с определенными трудностями, главным образом потому, что его клиничко-рентгенологическая и патолого-анатомическая картина имеет большое сходство с туберкулезом. У больных

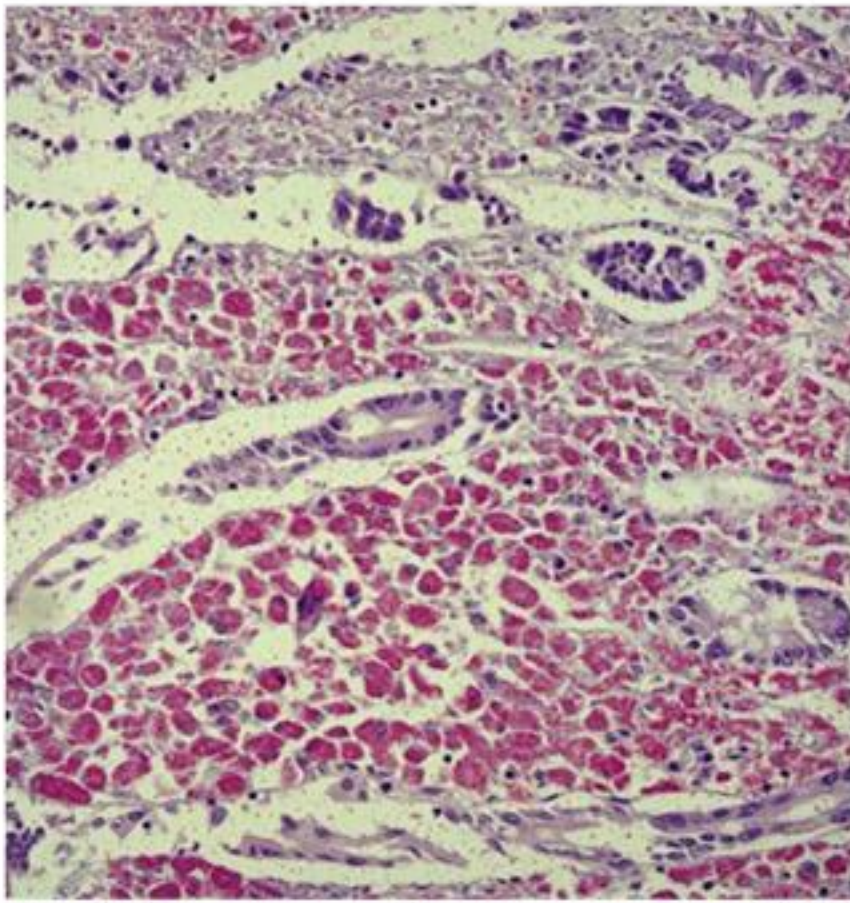


Рис. 5. Тонкая кишка. Большое количество НТМБ в строме слизистой оболочки. Окраска по Цилю – Нельсену, $\times 200$

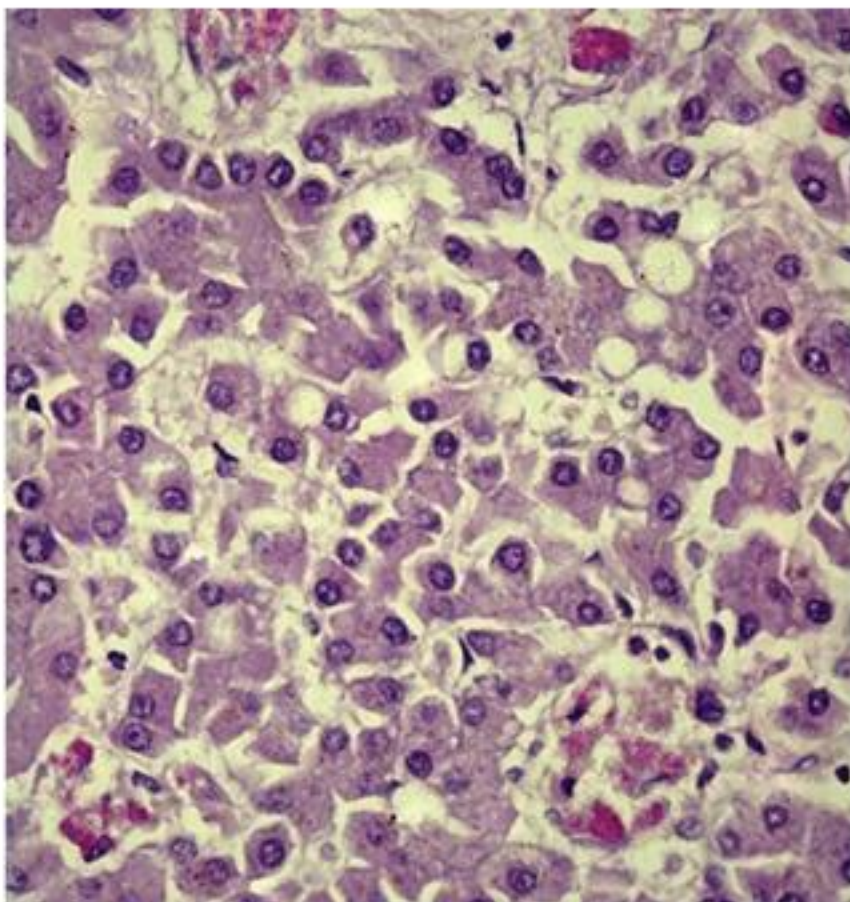


Рис. 6. Печень. Мелкие скопления НТМБ внутри дольки. Окраска по Цилю – Нельсену, $\times 400$

ВИЧ-инфекцией на стадии СПИДа эти трудности непреодолимы, если бактериологическое исследование не проводится и возбудители остаются неидентифицированными. В данном случае удалось проследить возникновение микобактериоза у больного ВИЧ-инфекцией на стадии СПИДа (при содержании CD4-лимфоцитов менее 10%) с ранних сроков. На этой стадии заболевания при отсутствии явных, более или менее характерных рентгенологических изменений в легких и лимфоузлах из бронхоальвео-

лярной лаважной жидкости была выделена культура *M. avium*, подвид *hominissuis*, с тотальной устойчивостью ко всем противотуберкулезным препаратам.

Тяжесть иммунодефицита и невозможность провести антибактериальную и противовирусную терапию в полной мере способствовали стремительному прогрессированию микобактериоза с ранней лимфогематогенной генерализацией, о чем свидетельствуют выделение микобактерий из крови и аутопсийные данные.

Многочисленное бактериологическое исследование с генотипированием дает основание считать, что на протяжении заболевания от начала вплоть до летального исхода спустя 16 мес. сохранялось выделение одной и той же культуры микобактерий.

Особенностью микобактериоза в данном наблюдении является массивность бактериального обсеменения, что подтверждается бактериологическим и бактериоскопическим исследованиями при окраске по Цилю – Нельсену, и отсутствие специфических гранулематозных изменений в паренхиматозных органах и головном мозге, когда наиболее пораженными оказались лимфоузлы, некротизированные на большем протяжении также при отсутствии гранулематозных изменений.

Наряду с этим, яркой особенностью данного наблюдения является наличие лимфогистиоцитарной инфильтрации стромы паренхиматозных органов, характерное для параспецифических изменений и описанное А. И. Струковым [6] при первичном туберкулезе легких. Это подчеркивает сходство патогенеза микобактериоза с патогенезом первичного туберкулеза легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зимина В. Н., Кравченко А. В., Батыров Ф. А. и др. Генерализованный туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний // Инфекц. болезни. – 2010. – Т. 8. – № 3. – С. 5-8.
2. Корнилова З. Х., Луконина И. В., Алексеева Л. П. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией // Туб. – 2010. – № 3. – С. 3-9.
3. Майская М. Ю., Оттен Т. Ф., Ариэль Б. М. Морфология нетуберкулезного микобактериоза при ВИЧ-инфекции // Материалы IV Всероссийского съезда патологоанатомов. Белгород, 4-7 июня 2013 г. Белгород, 2013. – С. 80-82.
4. Оттен Т. Ф., Васильев А. В. Микобактериоз. – СПб.: Мед. пресса, 2005. – 219 с.
5. Оттен Т. Ф. Микобактериоз у больных с ВИЧ-инфекцией / В кн.: Беляков Н. А., Рахманова А. Г. (ред.). Вирус иммунодефицита человека – медицина. – Гл. 10.2. – СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2011. – С. 199-224.
6. Струков А. И. Формы легочного туберкулеза в морфологическом освещении. – М.: Изд. АМН СССР, 1948. – 160 с.
7. Horsburgh C. R., Havlic J. A., Ellis D. A. Survival of patients with acquired immune deficiency syndrome and disseminated *Mycobacterium avium* complex infection with and without antimycobacterial chemotherapy // Amer. Rev. Resp. Dis. – 1991. – Vol. 144, № 3. – P. 557-559.
8. Jacobson M. A., Hopewell P. C., Yajko D. M. et al. Natural history of disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in AIDS // J. Infect. Dis. – 1991. – Vol. 164, № 5. – P. 994-998.
9. Koitrala J. *Mycobacterium avium*-intracellulare // Medscape Reference: Updated: 2011. – Jan 12.

REFERENCES

1. Zimina V.N., Kravchenko A.V., Batyrov F.A. et al. Generalized tuberculosis in HIV-patients at the stage of secondary diseases. *Infekts. Bolezni*, 2010, vol. 8, no. 3, pp. 5-8. (In Russ.)
2. Kornilova Z.Kh., Lukonina I.V., Alekseeva L.P. Tuberculosis with concurrent HIV infection. *Tub.*, 2010, no. 3, pp. 3-9. (In Russ.)
3. Mayskaya M.Yu., Otten T.F., Arel B.M. Morphology of non-tuberculous mycobacteriosis in HIV infection. *Materialy IV Vserossiyskogo s'ezda Patologoanatomov*. [Materials of the IVth All-Russian Conference of Morbid Anatomists]. Belgorod, June 4-7, 2013, Belgorod 2013, pp. 80-82. (In Russ.)
4. Otten T.F., Vasil'ev A.V. *Mikobakterioz*. [Mycobacteriosis.] St. Petersburg, Med. Pressa Publ., 2005, 219 p.
5. Otten T.F. *Mikobakterioz u bolnykh s VICH-infektsiyey*. V kn.: Belyakov N.A., Rakhmanova A.G. (red.). *Virus immunodefitsita cheloveka - meditsina*. [Mycobacteriosis in HIV patients. In: Human immune deficiency virus – medicine. Ed. by Belyakov N.A., Rakhmanov A.G.]. Ch. 102, St. Petersburg, Baltiyskiy Meditsinskiy Obrazovatel'ny Tsentr Publ., 2011, pp. 199-224.
6. Strukov A.I. *Formy lyogochnogo tuberkulyoza v morfologicheskom osveshhenii*. [Forms of pulmonary tuberculosis from morphological point of view]. Moscow, AMN SSSR Publ., 1948, 160 p.
7. Horsburgh C.R., Havlic J.A., Ellis D.A. Survival of patients with acquired immune deficiency syndrome and disseminated *Mycobacterium avium complex* infection with and without antimycobacterial chemotherapy. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1991, vol. 144, no. 3, pp. 557-559.
8. Jacobson M.A., Hopewell P.C., Yajko D.M. et al. Natural history of disseminated *Mycobacterium avium complex* infection in AIDS. *J. Infect. Dis.*, 1991, vol. 164, no. 5, pp. 994-998.
9. Koirala J. *Mycobacterium avium-intracellulare*. Medscape Referenc

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Ариэль Борис Михайлович

СПб ГБУЗ «Городское патолого-анатомическое бюро»,

доктор медицинских наук, профессор.

194354, г. Санкт-Петербург, пер. Учебный, д. 5.

Тел.: 8 (812) 513-60-98.

E-mail: arielboris@rambler.ru

Поступила 07.04.2014