

МИКОБАКТЕРИОЗ У ЛИЦ, ЖИВУЩИХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ: ДВА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЯ

Хорошилова Н.Е.¹, Великая О.В.¹, Лушникова А.В.¹, Бородина И.В.²

¹ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко Минздрава России», Воронеж, e-mail: mail@vrngmu.ru;

²КУЗ ВО «Воронежский областной клинический противотуберкулезный диспансер им. Н.С. Похвисневой», Воронеж

Во многих странах мира борьба с туберкулезной инфекцией остается важной задачей и нерешенной проблемой. В последнее время эпидемиологическая ситуация по туберкулезу улучшилась, но большой проблемой во фтизиатрии стал рост числа больных с сочетанной патологией туберкулеза и ВИЧ-инфекции. В Российской Федерации у лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, регистрируются не только случаи туберкулеза. Отмечается увеличение доли больных с достаточно редким инфекционным заболеванием – микобактериозом. Это группа заболеваний, вызываемых нетуберкулезными микобактериями (НТМБ), которые являются условно-патогенными микобактериями и вызывают развитие заболевания при определенных условиях (снижении иммунитета). Таким образом, микобактериоз – это оппортунистическое заболевание, которое развивается при определенной стадии ВИЧ-инфекции. В Российской Федерации на сегодняшний день не разработаны клинические рекомендации по ведению пациентов с микобактериозами, нет определенных нормативных документов для проведения диагностики и лечения данной категории больных, не существует принятой клинической классификации этого заболевания. Имеющиеся данные об этиологической структуре, эпидемиологии, клинике, диагностике микобактериозов достаточно скудны ввиду того, что увеличение количества больных микобактериозами связано с нарастающей волной больных ВИЧ-инфекцией. В статье представлены данные историй болезни двух пациенток с ВИЧ-инфекцией, которые были направлены в противотуберкулезный диспансер с подозрением на туберкулез легких. В результате дообследования туберкулез органов дыхания не подтвердился, а был установлен диагноз «микобактериоз легких».

Ключевые слова: туберкулез, микобактериоз, нетуберкулезные микобактерии, ВИЧ-инфекция

MYCOBACTERIOSIS IN PEOPLE LIVING WITH HIV INFECTION: TWO CLINICAL OBSERVATIONS

Khoroshilova N.E.¹, Velikaya O.V.¹, Lushnikova A.V.¹, Borodina I.V.²

¹Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko Ministry of Health of Russia, Voronezh, e-mail: mail@vrngmu.ru;

²Voronezh regional clinical TB dispensary named after N.S. Pokhvisnevoy, Voronezh

In many countries of the world, the fight against tuberculosis infection remains an important task and an unsolved problem. Recently, the epidemiological situation in tuberculosis has improved, but a big problem in Phthisiology has been the increase in the number of patients with combined tuberculosis and HIV infection. But recently, in the Russian Federation, people living with HIV infection are registered not only cases of tuberculosis. There is an increase in the proportion of patients with a rare infectious disease-mycobacteriosis. This is a group of diseases caused by non-tuberculous mycobacteria (NTMB), which are opportunistic mycobacteria and cause the development of the disease under certain conditions (reduced immunity). Thus, mycobacteriosis is an opportunistic disease that develops at a certain stage of HIV infection. The Russian Federation has not developed clinical guidelines for the management of patients with mycobacteriosis. There are no specific regulatory documents for the diagnosis and treatment of this category of patients, there is no accepted clinical classification of this disease. Available data on the etiological structure, epidemiology, clinic, diagnosis, mycobacteriosis are scarce, due to the fact that the increase in the number of patients with mycobacteriosis is associated with an increasing wave of patients with HIV infection. The article presents the case histories of two patients with HIV infection who were sent to an antitubercular dispensary with suspected pulmonary tuberculosis. As a result of additional examination of tuberculosis of respiratory organs was not confirmed, and the diagnosis of mycobacteriosis of lungs was established.

Keywords: tuberculosis, mycobacteriosis, non-tuberculous mycobacteria, HIV infection

Во многих индустриально развитых странах в последнем десятилетии наблюдается рост числа больных микобактериозами. Особую актуальность эта проблема приобрела в условиях распространения ВИЧ-инфекции. В последние годы и в России среди больных ВИЧ-инфекцией тоже нарастает регистрация случаев микобактериозов, вызванных нетуберкулезными микобактериями. Проблема микобактериозов актуальна не только для ВИЧ-инфицированных, но и для других категорий больных с иммунодефицитом. Микобактериозы часто наблюдаются у больных с хроническими неспецифическими заболеваниями легких, силикозом, раком легкого. У больных с иммунодефицитом, как правило, микобактериоз носит диссеминированный характер и в значительном числе случаев приводит к смерти. Повсеместное нарастание микобактериозов в настоящее время связано с увеличением числа больных с поражением иммунной системы, с хроническими неспецифическими заболеваниями легких, с ухудшением экологической обстановки, а также с улучшением диагностики. Это группа заболеваний, вызываемых нетуберкулезными микобактериями (НТМБ), которые являются условно-патогенными микобактериями и вызывают развитие заболевания при определенных условиях, чаще всего при снижении иммунитета. У лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, микобактериоз относится к оппортунистическим заболеваниям [1, 2]. Но, к сожалению, эпидемиологическая ситуация по сочетанной патологии туберкулеза и ВИЧ-инфекции ухудшается. В Воронежской области с 2000 г. наблюдается рост заболеваемости и распространенности туберкулеза у ВИЧ-инфицированных [3]. В Российской Федерации нет разработанных клинических рекомендаций для ведения пациентов с микобактериозами, не имеется определенных нормативных документов для проведения диагностики и лечения данной категории больных, нет принятой клинической классификации этого заболевания. Имеющиеся данные об этиологической структуре, эпидемиологии, клинике, диагностике микобактериозов достаточно скудны ввиду того, что увеличение количества больных микобактериозами связано с нарастающей волной больных ВИЧ-инфекцией. Согласно литературным данным микобактериозы встречаются во всех экономически развитых странах. В Северной Америке распространенность микобактериозов за период с 1998 по 2010 гг. была в пределах от 5,6 (США) до 9,8 (Канада) на 100 тыс. населения. В Южной Америке (только в Бразилии) с 1996 по 2005 гг. микобактериоз устанавливался в 1,0 случае на 100 тыс. населения случаев. В Европе заболеваемость колебалась от 0,6 до 1,7 случаев на 100 тыс. населения в 1992–2010 гг., но в Шотландии заболеваемость микобактериозом достигла величины 3,1 на 100 тыс. населения с 2005 по 2010 гг. А в Японии было зарегистрировано 938 случаев легочного микобактериоза с 1970 по 2003 гг. [4–7].

В настоящее время существуют руководство Американского общества по инфекционным болезням (IDSA) и руководство Американского торакального общества (ATS) «Диагностика, лечение и профилактика заболеваний, вызванных нетуберкулезными микобактериями», которые используют врачи во всем мире для диагностики, лечения и профилактики микобактериозов [8].

К клиническим и рентгенологическим критериям для постановки диагноза микобактериоза согласно рекомендациям относятся: имеющиеся респираторные симптомы; обнаружение при рентгенографическом исследовании в легких очаговых или полостных изменений или наличие при компьютерной томографии множественных бронхоэктазов с мелкими очагами, при этом должна быть проведена дифференциальная диагностика в целях исключения других заболеваний, имеющих сходную рентгенологическую картину.

К микробиологическим критериям микобактериоза относятся:

– наличие в двух и более независимо взятых образцах мокроты нетуберкулезных микобактерий;

– не менее одного положительного результата культурального исследования материала, полученного при проведении бронхоскопии (бронхоальвеолярный лаваж [БАЛ] или промывные воды бронхов);

или

– морфологические изменения в тканях и органах (наличие гранулематозного воспаления или обнаружение кислотоустойчивых бактерий) и наличие роста культуры НТМБ этой ткани или не менее из одного образца БАЛ / промывных вод бронхов или мокроты,

или все вышеперечисленные критерии. В настоящее время этот вопрос является дискуссионным и широко обсуждается.

Цель исследования – изучить особенности клинических проявлений и диагностики микобактериозов у лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией.

Материал и методы исследования. Проведен анализ клинических проявлений и диагностики микобактериозов у лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией. Представлены данные историй болезни двух пациентов с ВИЧ-инфекцией, которые были направлены в противотуберкулезный диспансер с подозрением на туберкулез легких. В результате дообследования туберкулез не подтвердился, а был установлен диагноз «микобактериоз».

Результаты исследования и их обсуждение

Клиническое наблюдение 1

Пациентка Ш. (35 лет). Туберкулезом раньше не болела. Наблюдалась в Центре по борьбе со СПИД в течение 10 лет (4В стадия), получала антиретровирусную терапию. В

июле 2018 г. перенесла пневмоцистную пневмонию, лечилась в стационаре, выписана с улучшением. В начале ноября состояние вновь ухудшилось, госпитализирована в стационар Центра по борьбе со СПИД. При обследовании на рентгенограмме легких выявлена патология, в мокроте обнаружены кислотоустойчивые микобактерии (КУМ), в связи с чем переведена в противотуберкулезный диспансер (ПТД) для исключения туберкулеза.

При поступлении в ПТД 22.11.2018 жалобы на кашель со слизистой мокротой до 50 мл в сутки, одышку при незначительной физической нагрузке, слабость, повышение температуры тела до 37°C, похудение на 4 кг за последний месяц. Общее состояние средней тяжести, пониженного питания, кожные покровы бледные. Дыхание жесткое с бронхиальным оттенком, гудящие хрипы в нижних отделах легких. ЧДД 24 в минуту. АД 90/55 мм рт. ст. Печень выступает на 7 см из-под подреберья.

Общий анализ крови: гемоглобин – 75 г/л; эритроциты – $2,9 \times 10^{12}$ /л; цветной показатель – 0,75; лейкоциты – $15,4 \times 10^9$ /л; эозинофилы – 1; палочкоядерные – 16; сегментоядерные – 74; лимфоциты – 3; моноциты – 6; СОЭ – 57 мм/ч.

Общий анализ мочи: удельный вес – 1024; белок – 0,3; эритроциты – 1–2; лейкоциты – 5–6; цилиндры – 3–4.

Количество CD4+ лимфоцитов – 42 клетки/мкл.

В мокроте методом люминесцентной микроскопии выявлены кислотоустойчивые микобактерии КУМ (+) от 21.11.2018, 23.11.2018, 27.11.2018.

В мокроте методом ПЦР РВ от 26.11.2010 ДНК МБТ не выявлены; ПЦР Дженэксперт от 23.11.2018 ДНК МБТ не выявлены.

В мокроте посевом (ВАСТЕС) от 23.11.2018, 26.11.2018 НТМБ(+). Иммунохроматографический тест на микобактерии туберкулеза TBAgMRT64 Rapid – отрицательный. Реакция на Диаскинтест отрицательная.

УЗИ органов брюшной полости: УЗ-признаки гепатоспленомегалии, диффузных изменений печени и поджелудочной железы.

Фибробронхоскопия: слева бронхи без особенностей. В просвете среднедолевого бронха (СДБ) справа густая слизисто-гнойная мокрота. По задней стенке СДБ с переходом на латеральную изъязвление, дно которого покрыто густыми массами белого цвета. Вокруг слизистая отечна, гиперемирована. Множество бугорков. За счет этих изменений БС4 сужено почти наполовину. Выше слизистая незначительно отечна. Шпора СДБ острая.

Гистологическое исследование биопсийного материала: в биоптате мелкие кусочки некротического детрита и фрагменты неспецифической грануляционной ткани с диффузной лимфоцитарной и нейтрофильной инфильтрацией, обилие мелких кровеносных сосудов.

При окраске по Цилю–Нильсену КУМ не определяются.

Заключение: морфологическая картина неспецифического воспаления.

На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки в прямой и правой боковой проекции определяются массивное неоднородное инфильтративное затенение в средней доле правого легкого с четкой границей по междолевой борозде, неоднородное инфильтративное затенение в проекции 9-го сегмента левого легкого. Корни расширены. Тень средостения смещена влево (рис. 1, 2).

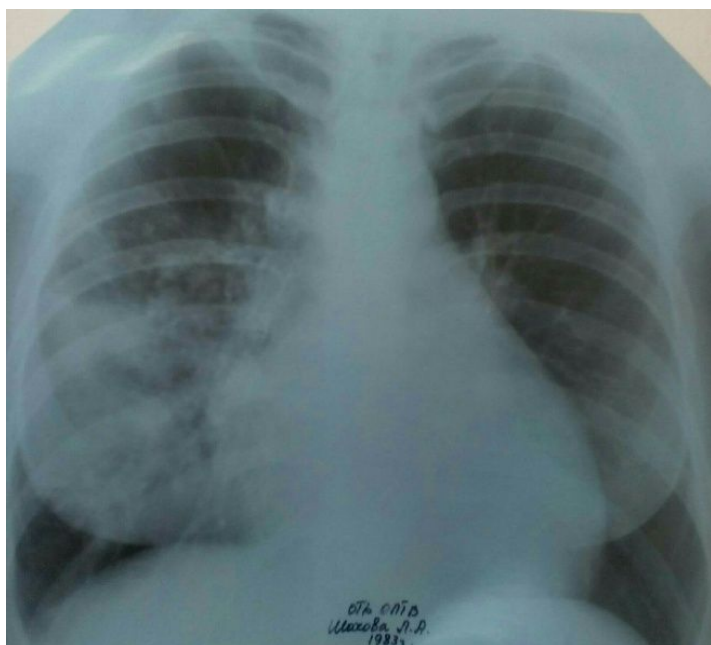


Рис. 1. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции больной Ш.



Рис. 2. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки в правой боковой проекции больной Ш.

Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной полости: в верхних и средних долях правого легкого массивная инфильтрация, участки консолидации в S8 нижней доли. Множественные полиморфные очаги по всем полям, больше справа. Часть из них с деструкцией. Лимфатические узлы гиперплазированы до 12–14 мм. Сердце обычных размеров, в перикарде жидкость, толщина слоя 12 мм. Дегенеративные изменения позвоночника. Костно-деструктивных изменений не выявлено.

Диагноз «микобактериоз» был установлен на основании обнаружения НТМБ в двух образцах мокроты методом посева, данных биопсийного материала, отрицательных результатов молекулярно-генетических методов, иммунохроматографического теста на МБТ.

Таким образом, у больной были типичные клинические проявления микобактериоза: кашель, одышка, лихорадка, потеря веса, анемия. Имелись рентгенологические изменения в легких в виде фокусов и очагов и поражение внутригрудных лимфатических узлов. Диагноз верифицирован бактериологическим методом исследования мокроты (рост НТМБ в двух анализах мокроты методом ВАСТЕК).

Клиническое наблюдение 2

Пациентка М., 32 года. Из анамнеза известно, что туберкулезом раньше не болела, наблюдается в Центре по борьбе со СПИД с 2008 г. (4В стадия), получает авиретровирусную терапию (АРВТ). В августе 2018 г. перенесла менингоэнцефалит. Состояние ухудшилось в октябре 2018 г., когда стали беспокоить кашель, общая слабость, плохой аппетит. Была госпитализирована в стационар. В легких при рентгенологическом исследовании выявлена патология. Больной была назначена антибактериальная терапия. При исследовании мокроты получили КУМ(+) методом люминесцентной микроскопии. Для исключения туберкулеза пациентка направлена в противотуберкулезный диспансер.

При поступлении в противотуберкулезный диспансер: состояние относительно удовлетворительное. Кожные покровы чистые, бледные. В легких дыхание аускультативно жесткое, хрипы не выслушиваются. ЧДД – 18 в минуту. Тоны сердца ритмичные ЧСС – 78 ударов в минуту, АД 100/65 мм рт. ст. Язык влажный, с белым налетом. Живот мягкий, безболезненный.

Общий анализ крови от 28.11.2018: гемоглобин – 130 г/л; эритроциты – $3,8 \times 10^{12}$ /л; цветной показатель – 1,0; лейкоциты – $8,5 \times 10^9$ /л; эозинофилы – 2%; палочкоядерные – 3%; сегментоядерные – 76%; лимфоциты – 8%; моноциты – 11%; СОЭ – 33 мм/ч.

Общий анализ мочи от 28.11.2018: уд. вес – 1020; белок – 0,19 г/л; лейкоциты – 1–3 в поле зрения.

Количество CD4+ лимфоцитов 101 клетка/мкл от 27.11.2018.

В мокроте КУМ (+) от 28.11.2018, 05.12.2018, 06.12.2018, 14.12.2018, 18.12.2018 методом люминесцентной микроскопии.

В мокроте методом ПЦР-РВ от 04.12.2018, 20.12.2018 ДНК МБТ не выявлены.

ПЦР Дженэксперт от 03.12.2018 ДНК МБТ не выявлены.

В мокроте посевом (ВАСТЕС) от 05.12.2018, 06.12.2018 НТМБ(+). Иммунохроматографический тест на МБТ ТВАgMRT64 Rapid – отрицательный.

Реакция на Диаскинтест – отрицательная.

Фибробронхоскопия № 1: слева устье нижнедолевого бронха сужено до почти щелевидного за счет бугристой опухоли с густым налетом некроза белого цвета.

Биопсия № 1: в собственном слое слизистой обилие мелких кровеносных сосудов и диффузная воспалительная инфильтрация лимфоидного и нейтрофильного характера, на фоне которого определяются мелкие нечеткие эпителиоидно-клеточные гранулемы. При окраске по Цилю–Нильсену КУМ не определяются.

Фибробронхоскопия № 2: устье верхнедолевого бронха справа полностью стенозировано бугристой опухолью с густым налетом фибрина белого цвета.

Биопсия № 2: в биоптате – мелкие фрагменты слизистой, местами покрытые многослойным плоским эпителием, местами – слоем некротического детрита. В слизистой – диффузная нейтрофильная и лимфоцитарная инфильтрация, на фоне которой местами определяются нечеткие мелкие эпителиоидно-клеточные гранулемы. В центре некоторых гранул – скопление ядерного детрита. При окраске по Цилю–Нильсену КУМ не обнаружены.

МСКТ ОГК: в верхней доле S1, S2 справа и нижней доле S6 и базальной пирамиде левого легкого определяются очаговые изменения, деструкция четко не видна. Гиперплазированы бронхопульмональные лимфатические узлы. Средостение структурно не смещено.

В представленном случае клинические проявления микобактериоза (кашель, общая слабость, потеря веса) были мало выраженными. Это можно объяснить количеством СД4+ лимфоцитов (101 кл/мкл). Диагноз микобактериоза поставлен своевременно благодаря бактериоскопическому исследованию мокроты больной, консультации фтизиатра и комплексу обследований в противотуберкулезном диспансере.

Выводы

1. В настоящее время наблюдается рост заболеваемости микобактериозами у лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией. Для своевременного выявления микобактериозов у врачей различных специальностей должна быть настороженность.

2. Диагноз микобактериоза следует устанавливать на основании комплексного клинико-рентгенологического и микробиологического обследования. Главными критериями при постановке данного диагноза должны быть выделение культуры НТМБ и гистологическая верификация.

Список литературы

1. Корнилова З.Х., Луконина И.В., Алексеева Л.П. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией // Туб. 2010. №3. С.3-9.
2. 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.
3. Великая О.В., Барковская Л.В., Хорошилова Н.Е., Лушникова А.В. Туберкулез и ВИЧ-инфекция в Воронежской области // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2017. Т. 16, №3. С. 708-711.
4. Adjemian J., Prevots D. R., Gallagher J. et al. Lack of adherence to evidence based treatment guidelines for nontuberculous mycobacterial lung disease. Ann. Am. Thorac. Soc. 2014. V. 11, № 1. P. 9-16.
5. Andréjak C., Nielsen R., Thomsen V. et al. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis. Thorax. 2013. V. 68, № 3. P. 256-262.
6. Brode S.K., Daley C.L., Marras T.K. The epidemiologic relationship between tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial disease: a systematic review. Int. J. Tuberc. lung Dis. 2014. V. 18, № 11. P. 1370-1377.
7. Daley C. L., Griffith D. E. Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections. Int. J. Tuberc. Lung. Dis. 2010. V. 14, № 6. P. 665-671.
8. Griffith D. E., Aksamit T., Brown-Elliott B. A. et al. An official ATS/ IDSA statement: Diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007. V. 175, № 4. P. 367-416.