УДК 616-002.5-07:616.98.578.828. HIV

Михайловский А.М.
Оренбургский областной клинический противотуберкулезный диспансер
E-mail: michailovsky2007@yandex.ru

НАБЛЮДЕНИЯ ПНЕВМОЦИСТОЗА У БОЛЬНЫХ СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ТУБЕРКУЛЕЗА И ВИЧ-ИНФЕКЦИИ ПО ДАННЫМ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Статья посвящена анализу клинических наблюдений сочетания туберкулеза и пневмоцистной пневмонии у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Нами описана клинико-рентгенологическая и патоморфологическая картина пневмонии, вызванной Pneumocystis jirovecii у трех пациентов с сочетанием ВИЧ-инфекции и генерализованного туберкулеза, проходивших лечение и умерших в Оренбургском областном клиническом противотуберкулезном диспансере.

Ключевые слова: пневмоцистоз, туберкулез, ВИЧ-инфекция, сочетанная патология ВИЧ-ТБ.

ВИЧ-инфекция в настоящее время является важной медико-социальной проблемой во всем мире. Рост заболеваемости и распространенности ВИЧ-инфекции в Российской Федерации приводит к увеличению количества больных с поздними стадиями болезни с тяжелыми вторичными поражениями [2], [6]. В Оренбургской области основной причиной госпитализации и летальных исходов у больных ВИЧ-инфекцией, особенно на её поздних стадиях является туберкулез (данные Оренбургского областного центра СПИД). По суммарному числу больных с коинфекцией туберкулеза и ВИЧ-инфекции (ТБ-ВИЧ) область входит в число 10 ведущих территорий РФ, а так же занимает второе место в стране, как регион с наибольшей долей сочетанной патологии среди больных туберкулезом, состоящих на учете в лечебных учреждениях (21,0%) [4]. Другие вторичные заболевания, включая пневмоцистоз, в области встречаются пока не часто. Это объясняется высокой заболеваемостью, распространенностью и смертностью от активного туберкулеза в регионе [5].

В последние годы в РФ все чаще регистрируются сочетание нескольких вторичных заболеваний у больных с ВИЧ-инфекцией, в том числе пневмоцистной пневмонии (ПП) и туберкулеза, что затрудняет своевременную диагностику и лечение, и при отсутствии своевременного лечения неминуемо приводит к гибели больного [1], [3], [6]. Тревожным фактором является выявления у ряда здоровых лиц при исследовании методом ПЦР бессимптомной колонизации пневмоцистами [7]. Защиту организма от Pneumocystis jirovecii осуществляют Т-лимфоциты, альвеолярные макрофаги и специфические антитела. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции, снижение концентрации CD4+ лимфоцитов менее 200/мкл. является ведущим фактором риска развития ПП независимо от применения ВААРТ [7].

Наши предшествующие исследования показали, что при аналогичном снижении CD4+ лимфоцитов ведущей формой туберкулезного процессе у больных с ВИЧ-инфекцией является генерализованный (80%) [4], [5]. В Оренбургской области все случаи одновременного сочетания ВИЧ-инфекции с туберкулезом (генерализованным) и пневмоцистозом были выявлены лишь посмертно (данные Оренбургского областного клинического противотуберкулезного диспансера).

Все вышеизложенное указывает на актуальность исследования особенностей клинической, рентгенологической и патоморфологической картины данной патологии.

Целью исследования явился анализ клинико-рентгенологических и патоморфологических проявлений генерализованного туберкулеза и пневмоцистной пневмонии у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы

Наши исследования основаны на ретроспективном анализе 5 историй болезни пациентов с сочетанной патологией ТБ-ВИЧ, у которых при патологоанатомическом исследовании выявлен пневмоцистоз. Группу больных составляли 3 мужчин и 2 женщин в возрастном промежутке от 20 до 37 лет. Пациенты проходили лечение и умерли в Оренбургском клиническом противотуберкулезном диспансере. Все больные на момент госпитализации имели поздние стадии ВИЧ-инфекции (4Б, 4В). Ретроспективное

изучение включало анализ клинической и рентгенологической картины. Патоморфологическое исследование включало вскрытие трупов больных с макроскопическим описанием, гистологическое, бактериологическое, вирусологическое и молекулярно-генетическое исследование патологического материала. Легочная ткань после фиксации в 10% нейтральном формалине заключалась в парафиновые блоки. Готовые срезы окрашивались гематоксилин-эозином, по Ван-Гизону и по Ziehl-Neelsen (для выявления кислотоустойчивых микобактерий).

Диагноз туберкулеза был подтвержден прижизненно с применением туберкулиновых проб, рентгенологически, бактериоскопическим и культуральным исследованием мокроты на МБТ с определением лекарственной чувствительности. Посмертно диагноз подтверждался методом посева патологического материала из легких на плотные питательные среды. Верификация ВИЧ-инфекции проводилась прижизненно исследованием сыворотки крови на наличие антител к ВИЧ методом ИФА, методом иммуноблотинга, выявлялся уровень ВИЧ РНК в плазме крови. Основным критерием в оценке иммунного статуса являлся уровеньCD4+ Т- лимфоцитов. Клинические стадии ВИЧ-инфекции определялись в соответствии с Российской клинической классификацией ВИЧ-инфекции (приказ МЗ с СР №166 от 17.03.2006 г.).

Демонстрация случая

Приводим пример сочетания генерализованного туберкулеза и пневмоцистоза у больного ВИЧ-инфекцией.

Больная П, 26 лет, городская жительница поступила в областной клинический противотуберкулезный диспансер с жалобами на повышение температуры тела, увеличение шейных лимфатических узлов. В анамнезе ВИЧ-инфекция в течение 9 лет. Туберкулез шейных лимфатических узлов подтвержден морфологически и посевами патологического материала. После шести месяцев стационарного лечения выписана с улучшением. Через месяц после выписки обратилась в поликлинику диспансера с жалобами на кашель, повышение температуры тела. При поступлении состояние средней степени тяжести. Кожа бледная. Увеличены и болезненны шейные лимфатические узлы с обеих сторон, без флюктуации. ЧСС 86 в мин, АД 110/80 мм.рт.ст., дыхание везикулярное, хрипов нет. По остальным органам без патологии.

В анализах крови отмечалась анемия (Hb до 60 г/л), ускоренное СОЭ (до 77 мм/ч), лейкопения (до 1,3 X 10^9/л) и повышение АсАТ и АлАТ (до 107U/I и 60 U/I соответственно). Положительный иммуноблот №8 от 07.1011 г. CD4 Т-лимфоциты – 304 (4%) кл/мкл, CD8 Т-лимфоциты – 174 (26%) кл./мкл, вирусная нагрузка – 1700 HIV-1 РНК копий/мл, затем не обнаруживалась. Посевы мочи и отделяемого из свища лимфатического узла шеи на МБТ выявили колонии микобактерий с наличием множественной лекарственной устойчивости к стрептомицину, рифампицину, изониазиду, канамицину, этамбутолу, офлоксацину. На рентгенограммах при поступлении справа в S2 округлый инфильтрат диаметром 3 см, однородной структуры, с четкими контурами, в окружающей ткани единичные мелкие очаговые тени. При лечении динамики нет. Через 4 месяца отрицательная динамика – с обеих сторон в средних и нижних легочных полях избыточность, нечеткость легочного рисунка, снижение прозрачности по типу матового стекла. Через неделю рассасывание описанных изменений. Затем через неделю резко отрицательная динамика, расцененная как присоединение к отеку легких неспецифической полисегментарной пневмонии.

Больная получала лечение по IV режиму химиотерапии туберкулеза (протионамид 0,75 г., пиразинамид 1,5 г., ПАСК 12 г., циклосерин 0,75 г., тубазид в/в 5,0 мл.). ВААРТ – кивекса + интеленс. При первом ухудшении состояния и отрицательной рентгенологической картине в лечению присоединен бисептол 480 мг. в/в. При улучшении состояния отменен. При повторном ухудшении состояния больная переведена в отделение интенсивной терапии, где, несмотря на проводимую инфузионную, дезинтоксикационную и антибактериальную терапию наступила смерть больной.

Морфологическая картина

При макроскопическом изучении обращала на себя резиноподобная плотность легких, при этом с поверхности срезов легочной ткани стекало большое количество пенистой жидкости. В верхней доле правого легкого обнаружена полость распада до 4 см. в диаметре с белесо-

ватыми плотными стенками и наличием мелких белесоватого вида очагов по периферии в легочной ткани. Лимфатические узлы шеи, грудной полости и брюшной полости были увеличены, на разрезе обнаруживался казеозный некроз. Белесоватого вида очаги диаметром до 0,5 см. выявлялись в увеличенной селезенке и почках. При гистологическом исследовании выявлена картина, характерная только для пневмоцистоза. В просвете альвеол обнаруживался гомогенный пенистый белковый эозинофильный экссудат, содержащий цисты с дочерними формами и являющийся патогномоничным признаком пневмоцистной пневмонии (рис. 1, 2). Альвеолярный эпителий, контактирующий с возбудителем гипертрофирован, стенки альвеол утолщены за счет расширенных капилляров и инфильтрации лимфо-гистиоцитарными элементами. В части альвеол наблюдались многоядерные клетки, типа клеток «инородных тел», а сосудах обнаруживались цисты (рис. 3). Гистологически выявлялись признаки ДВС-синдрома (рис. 4). В части альвеол обнаруживались типичные гиалиновын мембраны, повторяющие контуры альвеол, что указывает на развитие острого респираторного дистресс-синдрома. Для проведения дифференциальной диагностики с легочным диспротеинозом. Окраска гистологических препаратов легких по Грам-Вейгерту и Броун-Хоппсу дала отрицательные результаты в отношении выявлениюя фибрина. При окраске препаратов реактивом Шиффа цисты окрашивались в розоватый цвет. При исследовании полостного образования в легком – выявлена подострая каверна с наличием внутреннего слоя из казеозно-некротических наслоений, стенка каверны с умеренным склерозом и фиброзом, по периферии наблюдается скудная продуктивная клеточная реакция с наличием многоядерных клеток Пирогова-Лангханса, лимфоидных элементов и гистиоцитов (рис. 5). Эпителиоидных клеток и эпителиоидно-клеточных гранулем не выявлено. При окраске по Циль-Нильсену выявлено большое количество кислотоустойчивых микобактерий (КУМ). Микроскопическое исследование лимфатических узлов, почек и селезенки выявило их туберкулезное поражение, проявивше-

Рисунок 1. Окраска – гематоксилин-эозин, Х100, внутриальвеолярный отек, пневмоцисты, в альвеолах

Рисунок 2. Окраска – гематоксилин-эозин, Х400, пневмоцисты внутриальвеолярно в белковом экссудате

Рисунок 3. Гематоксилин-эозин, Х200, гигантская многоядерная клетка в альвеоле, пневмоцисты в просвете сосуда

Рисунок 4. Гематоксилин-эозин, Х200, внутриальвеолярный отек, ДВС-синдром

Рисунок 5. Гематоксилин-эозин, Х200, стенка туберкулезной каверны, умеренная продуктивно-клеточная реакция

Рисунок 6. Гематоксилин-эозин, Х200. Субкапсулярный очаг некроза в коре почки,многоядерная гигантская клетка

Рисунок 7. Гематоксилин-эозин, Х200. Очаг туберкулезного некроза в ткани селезенки, скудная продуктивно-клеточная реакция

еся разнокалиберными фокусами некроза с очень скудной клеточной реакцией и наличием большого количества КУМ (рис. 6, 7).

Патологоанатомический диагноз:

Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями множественных инфекций (В 20.7). ИБ №_от _. CD4– 304 (4%) кл/мкл. ВН-1700 HIV-1 РНК копий/мл.

Вторичные заболевания:

Генерализованный туберкулез. Инфильтративный туберкулез S 1,2,3 правого легкого. Туберкулез лимфатических узлов грудной полости, брюшной полости и периферических (шейных) лимфоузлов. Туберкулез почек и селезенки. Двусторонняя пневмония, вызванная Pneumocystis carinnii. Кандидоз ротовой полости и слизистой пищевода.

Осложнения:

Отек легких. Респираторный дистресс-синдром взрослых. ДВС-синдром. Гепатоспленомегалия. Отек головного мозга. Острое расширение правых отделов сердца. Гепатит.

Клинико-анатомический эпикриз:

Смерть больной П., 26 лет, обусловлена ВИЧ-инфекцией (4Б ст.), прогрессирование которой проявилось множественными инфекциями (туберкулез, грибковые поражения). Непосредственной причиной смерти явилась дыхательная недостаточность, вызванная отеком легких, респираторным дистресс-синдромом.

Выводы

1. Генерализованные инфекции, включая туберкулез, могут встречаться при снижении CD4 Т-лимфоцитов <200–150 кл/мкл.

2. Наличие распространенных генерализованных форм туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией не исключает наличие других инфекционных заболеваний, которые иногда выходят на первый план в генезе смерти. Это указывает на необходимость проведения дополнительных методов исследования с целью выявления всей инфекционной патологии у пациента (морфологические, бактериологические, молекулярно-генетические методы и компьютерной томографии с высоким разрешением).

11.11.2013

Список литературы:

1. Володина С.В., Тяжельникова З.М., Анциферова Л.И., Волкова Т.А. Трудности рентгенологической верификации пневмоцистной пневмонии и туберкулеза у больных с поздней стадией ВИЧ-инфекции //Специальный выпуск Вестника для Всероссийской научно-практического конгресса «Рентгенорадиология в онкологии». – 2011. – №11
2. Ермак Т.Н., Литвинова Н.Г., Самитова Э.Р., Кравченко А.В., Груздев Б.М. Пневмоцистная пневмония в сочетании с туберкулезом как первые клинические проявления на поздних стадиях ВИЧ-инфекции //Терапевтический архив. – 2005. – №11. – С.21-23.
3. Ермак Т.Н., Самитова Э.Р., Токмалаев А.К., Кравченко А.В., Груздев Б.М., Пархоменко Ю.Г., Тишкевич О.А., Каражас Н.В. Пневмоцистная пневмония, туберкулез легких и их сочетание у больных ВИЧ-инфекцией //Эпидемиология и инфекционные болезни. – М. – 2008. – №3. – С. 31-34.
4. Материалы III Всероссийской конференции «Туберкулез с лекарственной устойчивостью к МБТ у больных ВИЧ-инфекцией». – М. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2009.
5. Михайловский А.М. Особенности клинико-морфологических проявлений туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией в Оренбургской области // Автореф. дисс. ...канд.мед.наук. – Москва. – 2011. – 27 с.

6. Самитова Э.Р., Токмалаев А.К., Ермак Т.Н. Случай сочетания пневмоцистной пневмонии с диссеминированным туберкулезом легких у больного ВИЧ-инфекцией //Вестник РУДН. – 2006. – №1. – С. 81-83.
7. Morris A., Lundren J.D., Masur H., Walzer P.D., Hanson D.L., Frederick T., et al. Current Epidemiology of Pneumonia. Emerg. Infect. Dis. 2004; 10(10): 1713-20/.

Сведения об авторе:
Михайловский Алексей Модестович, заведующий патологоанатомическим отделением Оренбургского областного противотуберкулезного диспансера, кандидат медицинских наук
460041, г. Оренбург, Нежинское шоссе, 6, e-mail: michailovsky2007@yandex.ru

UDC 616-002.5-07:616.98.578.828. HIV
Mihailovskiy A.M.
SUPERVISION OF PNEUMOCYSTOSIS AT PATTIENTS OF COMBINED COINFECTION (HIV/TUBERCULOSIS) ACCORDING TO PATOMORFOLOGICAL RESEARCHES

Article is devoted the analysis of clinical supervision of a combination of a tuberculosis and pneumocystis pneumonia at patients at late stages of a HIV-infection. We describe clinic, radiological and patomorfological picture of the pneumonia caused Pneumocystis jirovecii at three patients with a combination of a HIV-infection and tuberculosis with plural localization, passing treatment and died in the Orenburg region tuberculosis clynic.
Key words: pneumocystosis, tuberculosis, HIV-infection, combined coinfection HIV-tuberculosis.

Bibliography:
1. Volodina S.V., Tjazhelnikova Z.M., Antsiferova L.I., Volkova T.A.Difficult of radiological verification pneumocystis pneumonia and a tuberculosis at patients with a late stage of a HIV-infection//Special release of the Bulletin for All-Russia the scientifically-practical congress «Rentgenoradiologija in oncology». – 2011. – №11.
2. Ermak, Litvinova N.G., Samitova E.R., Kravchenko A.V., Gruzdev B.M. Pnevmotsistnaja a pneumonia in a combination to a tuberculosis as the first clinical displays at late stages of a HIV-infection//Therapeutic archive. – 2005. – №11. – C.21-23.
3. Ermak, Samitova E.R., Tokmalaev A.K., Kravchenko A.V., Gruzdev B. M, Parhomenko J.G., Tishkevich O. A, Karazhas N.V.pnevmotsistnaja a pneumonia, a tuberculosis of lungs and their combination at sick of a HIV-infection//Epidemiologija and infectious diseases. – M – 2008. – №3. – With. 31-34.
4. Materials of III All-Russia conference «the Tuberculosis with medicinal stability to МБТ at sick of a HIV-infection». – M – Tver: Open Company «Publishing house» the Triad », 2009.
5. Mihajlovsky A.M.feature of kliniko-morphological displays of a tuberculosis, сочетанного with a HIV-infection in the Orenburg region//Avtoref. dissertation of the candidate of medical sciences. – Moscow. – 2011. – 27 with.
6. Samitova E.R., Tokmalaev A.K., Ermak the So-called Case of a combination пневмоцистной a pneumonia with диссеминированным a tuberculosis of lungs at sick of a HIV-infection//Bulletin РУДН. – 2006. – №1. – With. 81-83.
7. Morris A., Lundren J.D., Masur H., Walzer P.D., Hanson D.L., Frederick T., et al. Current Epidemiology of Pneumonia. Emerg. Infect. Dis. 2004; 10(10): 1713-20/.