

Клиника и диагностика микобактериозов у пациентов с ВИЧ-инфекцией

III Санкт-Петербургский форум по ВИЧ-инфекции с
международным участием
4-5 октября 2018г
г. Санкт-Петербург

Дегтярева Светлана Юрьевна
Зими́на Вера Николаевна

Российский Университет Дружбы Народов, Москва

Эпидемиологические данные

- В большинстве стран микобактериозы не подлежат обязательной регистрации.
- В 20.0 (Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями микобактериальной инфекции)
- Способы получения эпидемиологических данных:
 - лабораторные данные (число выделенных изолятов)
 - в сочетании с шифрами МКБ-10¹
 - в сочетании с базами данных по ВИЧ-инфекции²
 - национальные данные по госпитализации¹
 - данные страховых компаний¹

1. Prevots DR et al. Eur Respir J, 2017

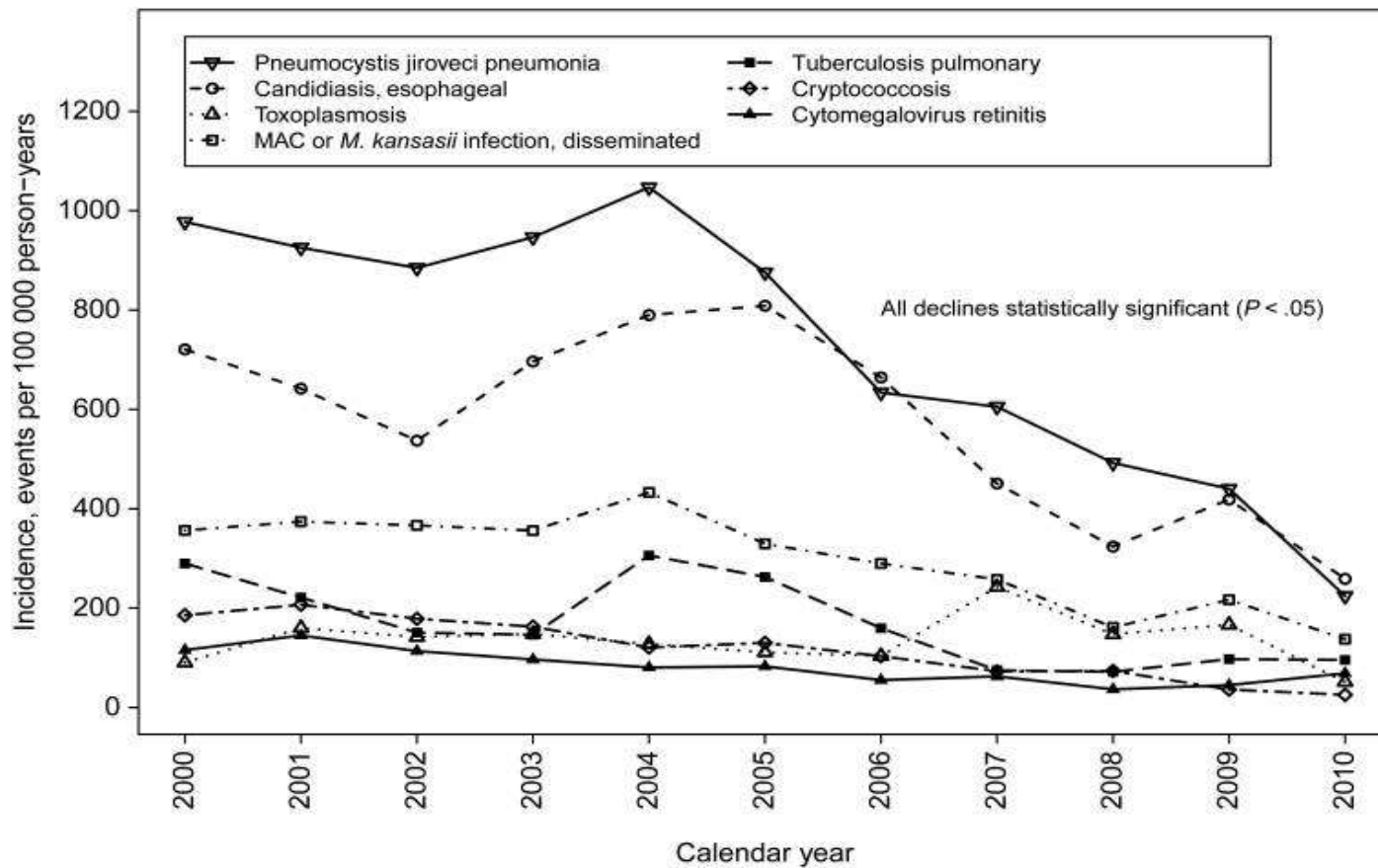
2. Varley CD et al. Emerg Infect Dis, 2017

Эпидемиология и прогноз

- В эру до АРТ – риск генерализованной МАК-инфекции составлял 20% в год среди пациентов с $CD4 < 100$ кл/мкл
- Заболеваемость – 0.11-0.17 на 100 пациенто/лет в общей когорте ВИЧ-позитивных^{1,2}
- 1.4-5.3 на 100 пациенто/лет среди пациентов с $CD4 < 50$ кл/мкл^{1,3}
- МАС – наиболее частая этиологическая причина генерализованных микобактериозов у ВИЧ+ (~ 95%^{1,4})
- >50% умирают, медиана выживаемости – 3.6 мес после установления диагноза¹

1. Varley CD et al. Emerg Infect Dis, 2017
2. Buchacz K et al. J Infect Dis, 2016
3. Yonghee Jung et al. Int J STD AIDS, 2017
4. Пантелеев АМ и соавт. Туберкулез и болезни легких, 2017

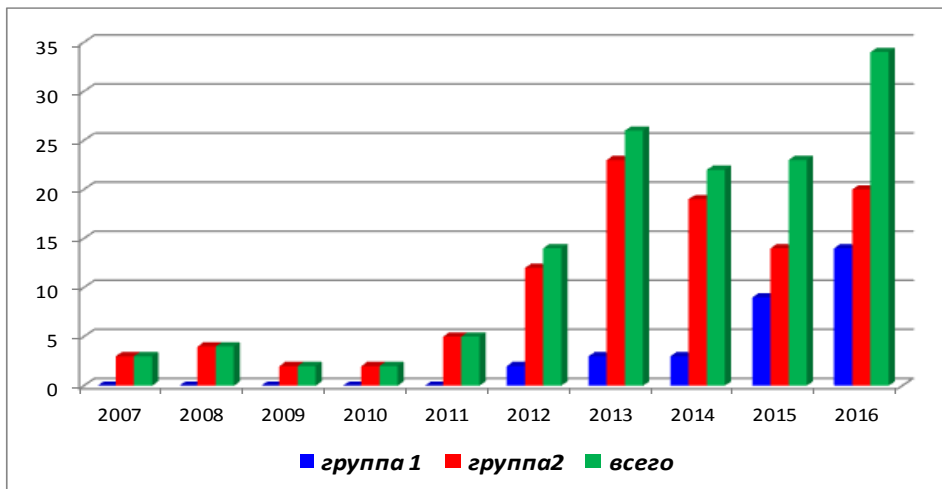
Доля в структуре оппортунистических инфекций



Buchacz K et al. J Infect Dis, 2016

Эпидемиология в РФ

Частота встречаемости микобактериозов в практике патоморфологического отделения фтизиатрической и инфекционной службы г. Москвы
Зюзя Ю.Р., 2017 г.



Факторы риска

- CD4 < 100 кл/мкл
- РНК ВИЧ > 100 000 коп/мл
- Предшествующие ОИ
- Предшествующая колонизация респираторного или гастроинтестинального тракта MAC
- Сниженный иммунный ответ на антигены *M. avium* при определении *in vitro*

https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf

Клинические проявления генерализованной МАК-инфекции

- Снижение веса
- Лихорадка
- Боли в животе
- Снижение уровня гемоглобина
- Повышение ЩФ, ЛДГ

Gordiin FM et al. J Infect Dis, 1997

Клинические проявления генерализованной МАК-инфекции

| Симптом | ОГ, микобактериоз | | ГС, туберкулез | | <i>p</i> |
|---------------------|-------------------|------|----------------|-------|----------|
| | абс. | % | абс. | % | |
| Лихорадка | 72 | 98,6 | 73 | 100,0 | > 0,05 |
| Слабость | 68 | 93,1 | 71 | 97,3 | > 0,05 |
| Снижение массы тела | 68 | 93,1 | 70 | 95,9 | > 0,05 |
| Ночная потливость | 70 | 95,9 | 71 | 97,3 | > 0,05 |
| Кашель | 42 | 57,5 | 58 | 79,4 | < 0,05 |
| Боль в животе | 65 | 89,0 | 12 | 16,4 | < 0,05 |
| Жидкий стул | 63 | 86,3 | 10 | 13,7 | < 0,01 |

Пантелеев АМ и соавт. Журнал инфектологии, 2016
Пантелеев АМ и соавт. Туберкулез и болезни легких, 2017

Локализации поражения^{1,2,3}

- Внутривентрикулярные лимфоузлы
- Слизистая ЖКТ
- Селезенка, печень
- Внутривентрикулярные лимфоузлы
- Красный костный мозг
- Периферические лимфоузлы
- При аутопсии – поражение всех органов и систем
- В т.ч. в рамках СВИС

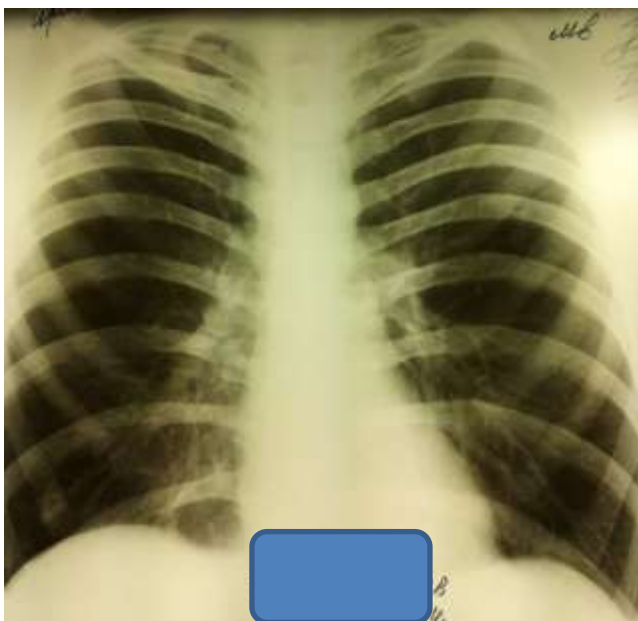
1. https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf

2. Horsburgh CR Jr et al. Medicine, 1985

3. Smibert OC et al. AIDS Res Hum Retroviruses, 2017

Больной Т, ВИЧ-инфекция, 34 г., CD4- 0 клеток/мкл

Обзорная рентгенограмма ОГК
(отсутствие изменений в легких)



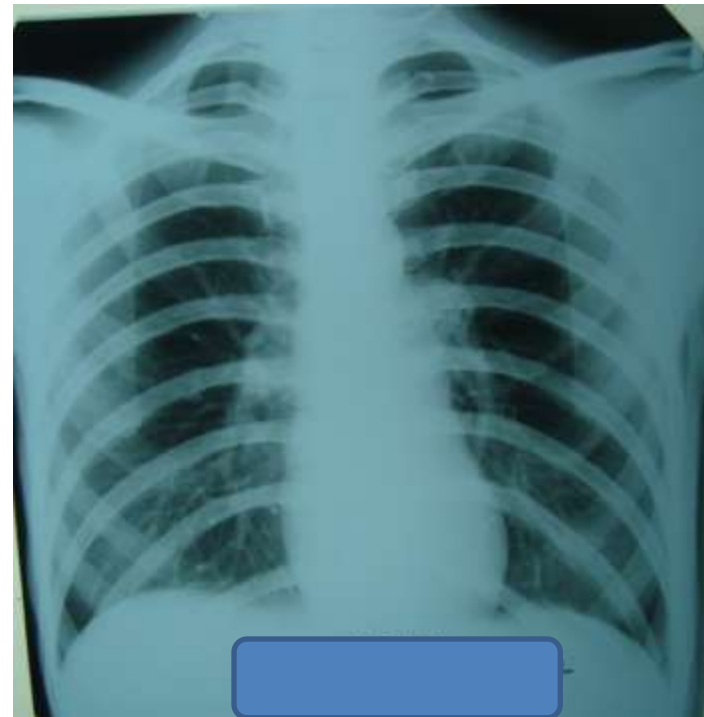
Срез КТ ОБП: пакеты увеличенных
мезентериальных л/у с признаками
абсцедирования



Из архива клинических наблюдений В.Н. Зиминой (неопубликованные)

Больная Т., ВИЧ-инфекция, CD4-6 клеток/мкл; гемоглобин – 64 г/л; лейкоциты – $1,0 \times 10^9$

- Легочные поля без очаговых и инфильтративных изменений, по данным КТ ОГК – увеличенных ВГЛУ не выявлено
- Выполнена трапанобиопсия
- В костном мозге картина гранулематозного воспаления
- Микробиологическое исследование трапанобиоптата выявило наличие MAC



Из архива клинических наблюдений В.Н. Зиминой (неопубликованные)

Эндоскопическая картина



- Диффузно расположенные, возвышающиеся над поверхностью слизистой белесоватые узелки, расположенные обычно в дистальной части двенадцатиперстной кишки
- Картина неспецифического гастрита
- Реже – изъязвления, эритема, отек, рыхлость слизистой, обеднение сосудистого рисунка, эрозии, стриктуры и даже нормальный вид слизистой

1. Bhaijee F. et al. Patholog Res Int, 2011
2. Werneck-Silva AL et al. World J Gastroenterol, 2009

Опорные точки диагностики генерализованной MAC-инфекции у ЛЖВ

1

- Глубокий иммунодефицит (менее 50 клеток/мкл)

2

- В-симптомы + абдоминальный болевой + кишечная диспепсия

3

- Анемия, уровень гемоглобина ниже 90 г/л +/- цитопения

4

- Мезентериальная лимфаденопатия (конгломераты) +/- внутригрудная лимфаденопатия

5

- Нехарактерно поражение легких, плевры, ЦНС

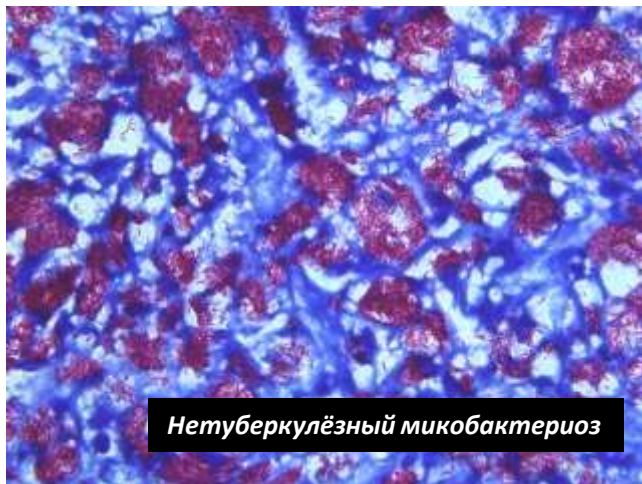
6

- Обнаружение НТМБ в стерильной в норме жидкости или ткани

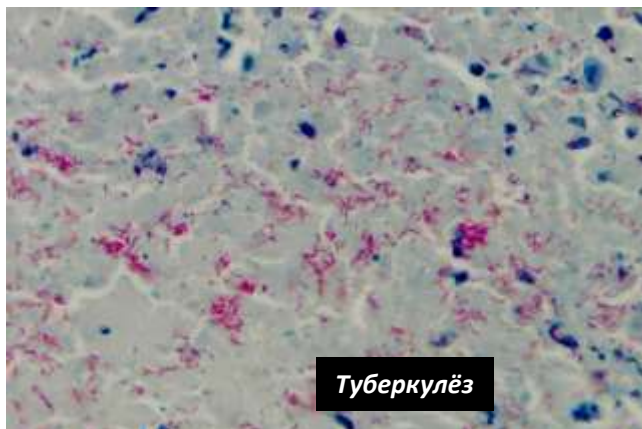
7

- Обнаружение в изоляте КУМ при отрицательных результатах ПЦР на ДНК МБТ

Гистологическая верификация



При окраске по Циль-Нильсену кислотоустойчивые бактерии при МАС выявляются в цитоплазме макрофагов в количестве, не поддающемся подсчету



При туберкулезе кислотоустойчивые бактерии локализуются диффузно в зоне некроза или в цитоплазме нейтрофильных лейкоцитов

Окраска по Циль-Нильсену



Критерии диагноза «микобактериоз»

Клинические:

- Наличие респираторных симптомов
- Наличие очаговых или полостных изменений при лучевом исследовании
- Обоснованное должным образом исключение иных диагнозов

Микробиологические:

- Два и более положительных посева мокроты на НТМБ из разных проб
или
- по меньшей мере, один положительный посев на НТМБ из БАЛ или из стерильной в норме биологической жидкости / ткани (кровь, операционно-биопсийный материал, синовиальная жидкость)
или
- гистопатологические изменения в ткани (гранулематозное воспаление или КУМ) при положительном посеве на НТМБ

Рекомендации по диагностике генерализованной МАК-инфекции

- Посев крови
- Биопсия и посев костного мозга/печени
- Биопсия лимфоузлов и посев ткани лимфоузла

An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases Am J Respir Crit Care Med Vol 175..2007

Сложности этиологической диагностики микобактериозов в РФ:

Выявление нетуберкулезных микобактерий доступно только бактериологическим лабораториям фтизиатрической службы, а видовая идентификация только референс-лабораториям регионального уровня или НИИ

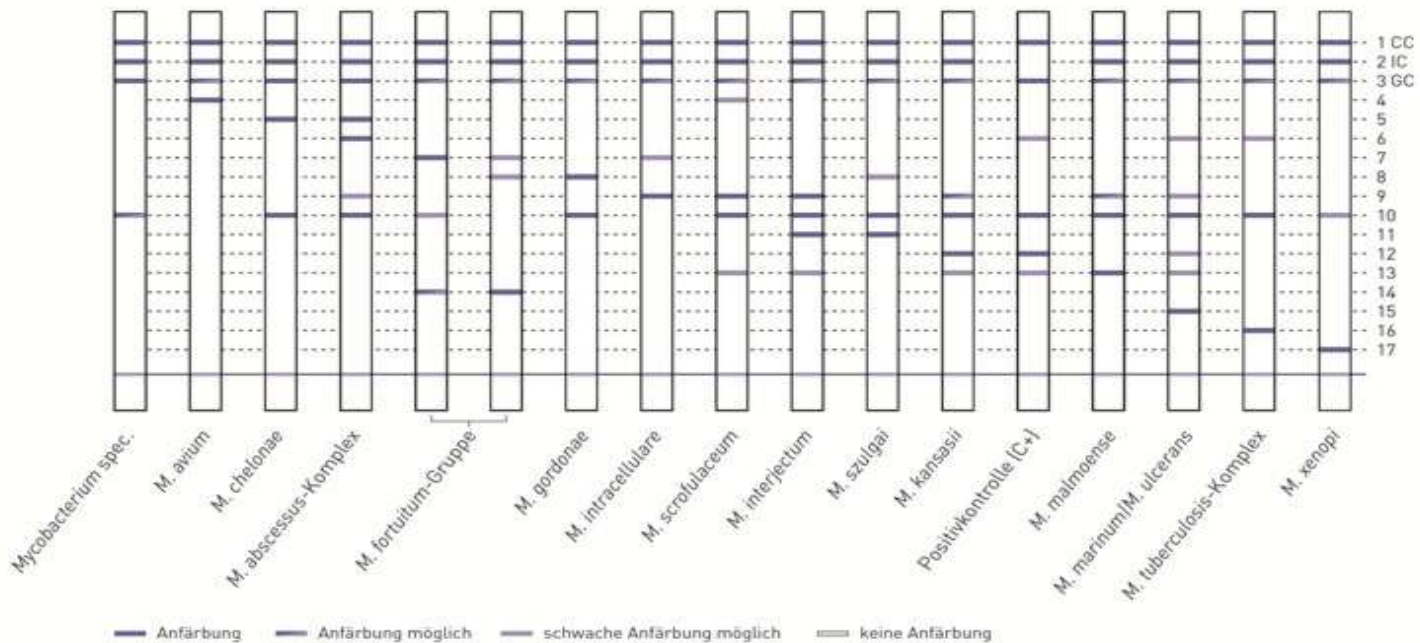
В настоящее время для выделения
микобактерий из кровотока используется
несколько анализаторов:

- BACTEC Myco/FLytic (Becton Dickinson),
- BACTEC 13A (Becton Dickinson, Sparks, Md.),
- BacT/AlertMB (bioMérieux, Durham, N.C.) ,
- ISOLATOR 10 (Wampole Laboratories, Cranbury, N.J.)

Средние сроки детекции микобактерий
для МАС -12,6 дней
для МБТ – 26,4 дня

Esteban J. et al. J.Microbiol.Methods. - 2000 – Vol. 40, N 1. – P. 63-66.

Тест-системы Hain Lifescience для идентификации НМБТ до вида



Критические точки для МАС

| антибиотик | Метод (рН) | МИК (мкг/мл) | | |
|------------------------|---|--------------|----|-----|
| | | S | I | R |
| Первичное тестирование | | | | |
| klarитромицин | Микроразведение на жидких средах (рН 7.3-7.4) | ≤8 | 16 | ≥32 |
| | Радиометрический (рН 6.8) | ≤16 | 32 | ≥64 |
| амикацин | | ≤16 | 32 | ≥64 |
| Вторичное тестирование | | | | |
| моксифлоксацин | Микроразведение на жидких средах (рН 7.3-7.4) | ≤1 | 2 | ≥4 |
| линезолид | Микроразведение на жидких средах (рН 7.3-7.4) | ≤8 | 16 | ≥32 |

1. Woods GL, et al. 2011. Susceptibility testing of mycobacteria, nocardiae, and other aerobic actinomycetes. Approved standard, 2nd ed. M24-A2. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA
2. Brown-Elliott BA. J Clin Microbiol, 2013



Спасибо за внимание!



С презентацией доклада можно ознакомиться:
<http://coinfection.net>