

Клинический случай острой сочетанной герпетической инфекции и пневмоцистоза у пациента с прогрессирующим течением фиброзно-кавернозного туберкулёза лёгких

А.М. Шибанов^{1,4}, О.А. Осадчая¹, Т.Н. Рыбалкина², Н.В. Каражас²,
М.Н. Корниенко², М.Ю. Калугина², Ю.Р. Зюзя³, В.А. Стаханов⁴

¹ Туберкулёзная клиническая больница № 3 им. проф. Г.А.Захарьина, Москва, Россия

² ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия

³ Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом, Москва, Россия

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

В статье описан клинический случай фатальной сочетанной пневмонии у пациента с прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких. Особенностью данного клинического случая является сочетание туберкулеза с вирусной и пневмоцистной инфекцией на фоне длительного иммунодефицитного состояния без

ВИЧ-инфекции. Рассмотрены вопросы патогенеза, возможности взаимодействия и воздействия на иммунитет различных инфекций при их сочетании.

Ключевые слова: туберкулёз, пневмония, лекарственноустойчивый туберкулёз, герпесвирусы, пневмоцистоз.

A Clinical Case of Acute Herpesvirus and Pneumocystis Co-infection in a Patient with Progressive Pulmonary Tuberculosis

A.M. Shibyanov^{1,4}, O.A. Osadchaya¹, T.N. Rybalkina², N.V. Karazhas², M.N. Kornienko²,
M.Yu. Kalugina², Yu.R. Zyuzya³, V.A. Stakhanov⁴

¹ Tuberculosis Clinical Hospital #3 named after G.A. Zakhar'in, Moscow, Russia

² Federal Research Center of Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya, Moscow, Russia

³ Moscow Scientific Anti-Tuberculosis Center, Moscow, Russia

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

This article describes a clinical case of fatal polymicrobial pneumonia in a patient with progressive pulmonary tuberculosis. The clinical case represents a co-infection with tuberculosis, viral and pneumocystis infection in a HIV-uninfected patient with the long-term immune defi-

ciency state. The pathogenesis, potential interactions and effects of concurrent infections on immunity are also considered.

Key words: tuberculosis, pneumonia, multidrug-resistant tuberculosis, herpesvirus, pneumocystis.

Контактный адрес:
Алексей Михайлович Шибанов
Эл. почта: shiblo@mail.ru

Введение

В патогенезе туберкулёза лёгких важную роль играет состояние иммунной системы организма. Выраженные нарушения иммунитета у больных туберкулёзом обуславливают возможность присоединения к течению туберкулёзного процесса сопутствующих инфекций, которые могут рассматриваться как оппортунистические для больных туберкулёзом и способствовать прогрессированию туберкулёзного процесса, удлиняя сроки стационарного лечения и приводя к гибели пациента.

Герпесвирусы (ГВ), в частности *вирус простого герпеса* (ВПГ), *вирус Эпштейна–Барр* (ВЭБ) и *цитомегаловирус* (ЦМВ) распространены повсеместно. Инфицированность герпесвирусами взрослого населения достигает 90%. Первичное инфицирование зачастую протекает бессимптомно. Эндогенная реактивация инфекции у серопозитивных лиц, имевших латентное течение инфекции, является одним из механизмов прогрессирования вирусной инфекции. Для *герпесвирусных инфекций* (ГВИ) характерно латентное персистирующее течение, зачастую бессимптомное и только на фоне вторичных иммунодефицитных состояний сопровождающееся клиническими проявлениями.

Спектр острых заболеваний, вызываемых ВПГ 1-го и 2-го типов, ВЭБ, ЦМВ, широк и включает различного рода специфические вирусные пневмонии. Van de Berg и соавт. показали, что активная и латентная *цитомегаловирусные инфекции* (ЦМВИ) вызывают стойкий системный воспалительный ответ, сопровождающийся 1-м типом цитокиновых реакций [1]. Вирус персистирует в тканях и клетках организма, имея тенденцию к хроническому течению с формированием латентной инфекции со сниженным синтезом вирусных генов [2, 3]. Начало репродукции вируса из латентной фазы может быть связано не только с иммунодефицитным состоянием, как у других вирусов, таких как ВИЧ [4], но и являться следствием активации иммунной системы. Например, вирус может быть активирован посредством продукции *фактора некроза опухоли-альфа* (ФНО- α), накапливающегося во время воспаления. ФНО- α связывается с ФНО-рецепторами на латентно инфицированных клетках, инициируя активацию ядерного фактора- κ B, связывающегося с I ϵ -энхансерным регионом вируса, тем самым провоцируя репродукцию вирусных частиц [5]. Этот молекулярный механизм клинически коррелирует с реактивацией латентной ЦМВИ и приводит к повышению уровня ФНО- α у больных атопическим дерматитом [6]. Кроме того, реактивация ЦМВИ часто приводит

к возникновению реакции отторжения трансплантата у пациентов, уже имевших высокий уровень ФНО- α [7].

Более того, провоспалительные простагландины и катехоламины стимулируют цАМФ, который является триггером вирусной реактивации [8]. Данные механизмы объясняют возможность реактивации хронической ЦМВИ [9].

По разным данным, ДНК *P. jiroveci* обнаруживается у 8–68% обследуемых, в том числе с ВИЧ-инфекцией, вне зависимости от выраженности и наличия клинических проявлений. Вторичный иммунодефицит у пациентов может стать причиной пневмоцистной пневмонии, осложняющей течение основного заболевания [10–12].

Приведенный далее клинический случай подтверждает актуальность данной проблемы.

Цель настоящей работы — установить возможную взаимосвязь различных коморбидных состояний у одного пациента и оценить их вклад в течение основного заболевания.

Материал и методы

Кроме проведенного стандартного клинико-рентгенологического и лабораторного обследования, основным материалом для исследований стали образцы сыворотки и клеток крови, полученные от больного прогрессирующим длительно текущим туберкулёзом лёгких. Для установления возможной причины острого прогрессирования заболевания пациента обследовали на маркеры ГВИ и пневмоцистоза. С этой целью антитела классов IgM и IgG к ВПГ, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6 и пневмоцисте в сыворотке крови определяли методом *иммуноферментного анализа* (ИФА), клетки крови исследовали на наличие указанных возбудителей и их антигенов методом *непрямой реакции иммунофлюоресценции* (НРИФ). Для выявления ранних и поздних (общих) антигенов герпесвирусов (ЦМВ и ВГЧ-6) или репродукции вируса (ВПГ и ВЭБ) применяли *быстрый культуральный метод* (БКМ).

Результаты и обсуждение

Пациент Д., 1967 г. р., житель г. Москвы, 16.01.2012 г. впервые госпитализирован в стационар ТКБ № 3 по поводу прогрессирования фиброзно-кавернозного туберкулёза лёгких, осложнившегося лёгочным кровотечением.

An. vitae. Родился в г. Свердловске. В Москве с 1982 г. Образование среднее специальное — слесарь 3-го разряда. Служба в армии в 1985–1987 гг. Малярия во время службы в армии. Длительное время не работает. Проживает в общежитии (комната 14 м²), живёт один. Не женат, детей не имеет.

В детстве перенёс краснуху, вирусный гепатит А. В 1988 г. — перелом костей черепа, субарахноидальное кровоизлияние, эпизод судорог в 2008 г. Наследственность не отягощена. Длительное время курит, злоупотребляет алкоголем. Употребление психоактивных препаратов в анамнезе отрицает.

An. phtysicus. Брат пациента умер от туберкулёза лёгких в 2010 г. Впервые у пациента туберкулёз лёгких выявлен в 2006 г. В течение 6 месяцев пациент получил основной курс лечения в условиях противотуберкулёзного стационара, далее — амбулаторно в *противотуберкулёжном диспансере* (ПТД) по адресу регистрации. Лечение нерегулярное, короткими курсами. Злоупотреблял алкоголем. С 2007 г. установлен диагноз фиброзно-кавернозного туберкулёза лёгких. В 2007 г. при амбулаторном исследовании бактериологическим методом выявлена *множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулёза* (МЛУ МБТ). От госпитализации в стационар пациент уклонялся. По данным ПТД от 24.05.11 получен рост колоний *микобактерий туберкулёза* (МБТ), устойчивых к стрептомицину (Str), канамицину (К), изониазиду (Н), рифампицину (R), этамбутолу (Е), парааминосалициловой кислоте (PAS).

An. morbi. Ухудшение состояния больного весной 2011 г. Похудел, начала нарастать слабость, появился кашель со слизисто-гнойной мокротой в умеренном количестве. С декабря 2011 г. появилось кровохарканье. На фоне сохраняющихся эпизодов кровохарканья состояние пациента ухудшилось, в связи с развитием 14.01.2012 г. лёгочного кровотечения до 100 мл алой крови пациент обратился в ПТД по месту жительства, госпитализирован в туберкулёзный стационар для дообследования и лечения.

На основании данных анамнеза и комплексного обследования, проведённого в стационаре, установлен **клинический диагноз:** *фиброзно-кавернозный туберкулёз верхней доли левого лёгкого в фазе инфильтрации и обсеменения, МБТ(+). Множественная лекарственная устойчивость МБТ. Состоявшееся лёгочное кровотечение от 14.01.2012. ДН I–II степени. Хроническое лёгочное сердце в стадии субкомпенсации. НК I ст.*

Состояние пациента при поступлении было расценено как средней степени тяжести. Больной астенического телосложения, пониженного питания (рост 1,82 м, вес 68 кг, индекс массы тела 20,5). При поступлении в стационар сохранялись жалобы на общую слабость, одышку в покое и при физической нагрузке, кашель приступообразного характера с умеренной слизисто-гнойной мокротой с прожилками крови. Температура тела при поступлении была нормальной, обращали на себя внимание

умеренный акроцианоз и деформация пальцев рук с формированием «барабанных палочек» и «часовых стёкол», прочих значимых отклонений по системам органов отмечено не было.

В стационаре с учётом имевшихся данных анамнеза начато лечение по *IV режиму химиотерапии* (РХТ), включавшему интенсивную фазу (в г): рифабутин 0,3, теризидон 0,75, пиразинамид 1,5, левофлоксацин 0,5, канамицин 1,0. С учётом данных теста на лекарственную чувствительность МБТ по данным ПТД о наличии МЛУ, препараты группы изониазида не назначались.

Принимая во внимание сохраняющееся кровохарканье в виде прожилок крови в мокроте, назначена гемостатическая и гипотензивная терапия: 5% аминокaproновая кислота — 100,0 мл в/в капельно, нитросорбид 20 мг 4 раза в день, каптоприл 25 мг 2 раза в день, метопролол 12,5 мг 2 раза в день. С симптоматической целью назначены гепатопротекторы: карсил 35 мг 3 раза в день, витамины групп В и С, омепразол 20 мг на ночь.

Пациент осмотрен специалистами, определена сопутствующая патология. *Последствия ЧМТ. Изменения личности по органическому типу. Алкогольная зависимость II–III ст., эписиндром. Энцефалопатия сложного генеза (алкогольная, посттравматическая) с эписиндромом. ХЛС в стадии субкомпенсации. ДН II. Кровохарканье. Токсико-алиментарное полиорганное поражение. ХОБЛ III–IV ст. Хронический обструктивный бронхит. Эмфизема лёгких. Диффузный пневмосклероз. Хронический панкреатит в стадии ремиссии. Искривление носовой перегородки, хронический тонзиллит, ремиссия.*

Лечение скорректировано с учётом рекомендаций специалистов: карбамазепин 0,2 г на ночь, винпоцетин 5 мг 3 раза в день, пирacetам 0,4 г 3 раза в день, сонопакс 10 мг на ночь.

При дальнейшем наблюдении на фоне проводимого лечения состояние пациента улучшилось. Прекратился кашель с отхождением мокроты. Кровохарканье в стационаре не повторялось, повысилась толерантность к физической нагрузке.

Также в процессе лечения симптоматически пациент получал феназепам, теофедрин, амброксол, рибоксин, кеторол, трамал.

Результаты стандартного обследования. В клиническом анализе крови при поступлении отмечался умеренный лейкоцитоз до $10,2 \times 10^9$ /л, лимфоцитопения — 13%, сегментоядерный нейтрофилёз — 77%, гемоглобин — 139 г/л, эритроциты — $4,81 \times 10^{12}$ /л, СОЭ — 29 мм/час, гематокрит 41,1%. Показатели общего анализа мочи, биохимического анализа крови находились в пределах нормы. АТ к ВИЧ, *Tr. pallidum*, HBs, HCV не выявлены. При

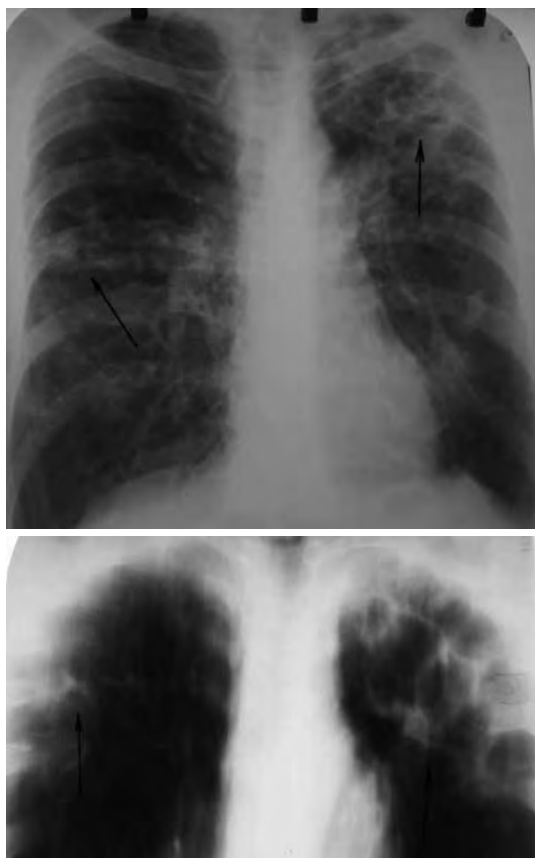


Рис. 1. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции, линейная томограмма 8,5 см верхних отделов обоих лёгких от 18.01.2012 г.

Левое лёгкое уменьшено в объёме. В верхней доле левого лёгкого система полостей 2×2,5 см в диаметре с чёткими внутренними контурами и участками перикавитарной инфильтрации. По всему правому лёгочному полю выявляются полиморфные очаги с инфильтрацией окружающей ткани. Корни с обеих сторон деформированы, тяжисты. Синусы свободны. Диафрагма не изменена.

Стрелками указаны: слева — фиброзная каверна с фиброзной трансформацией верхней доли левого лёгкого, справа — очаги и фокусы бронхогенного обсеменения контралатерального лёгкого.

ЭКГ-обследовании — синусовая тахикардия до 110 в мин. Признаки перегрузки правого предсердия. Метаболические и гипоксические изменения миокарда ЛЖ. Вертикальное положение ЭОС. УЗИ брюшной полости 14.02.2012: диффузные изменения печени, ПЖЖ, киста синуса правой почки. При исследовании ФВД выявлены значительные нарушения вентиляции по смешанному типу. ВН II степени. Умеренная обструкция на фоне значительного снижения ЖЕЛ (ОФВ1=1,68 л, ЖЕЛ=2,98 л, ФЖЕЛ=2,92 л, ОФВ1/ФЖЕЛ=71,2%). При бронхоскопии 22.02.12 выявлена деформация левого верхнедолевого бронха. В посеве мокроты на неспе-

цифическую флору роста микроорганизмов не получено. При исследовании мокроты на наличие кислотоустойчивых МБТ многократно было выявлено обильное бактериовыделение; дальнейшие тесты на лекарственную чувствительность выявили рост колоний МБТ с широкой лекарственной устойчивостью (чувствительность МБТ сохранялась только к циклосерину).

Результаты проведённого рентгенологического исследования представлены на **рис. 1**. На фоне проводимого лечения 12.03.2012 рентгенологическая картина без динамики.

В связи с прогрессирующим течением туберкулёзного процесса, хронической алкогольной интоксикацией в анамнезе, 16.03.2012 проведено исследование сыворотки крови и клеток крови на наличие маркеров оппортунистических инфекций.

Обследование показало, что выявлены разные стадии ряда герпесвирусных инфекций. Острая ВЭБИ была установлена на основании обнаружения антител класса IgM к капсидному антигену и начальных титров антител класса IgG (1:500) к ядерному антигену (диагностический титр 1:1000). Выявление антител класса IgG к ЦМВ в титре 1:4200, соответствующем диагностической сероконверсии (превышение диагностического титра в 4 и более раз), а также обнаружение в клетках крови ЦМВ и его антигенов методом НРИФ указывали на стадию реактивации ЦМВИ. Наличие высоких титров антител класса IgG к ВПГ-1 (1:6500) при отсутствии других маркеров инфекции свидетельствовали о реконвалесценции ВПГИ.

Таким образом, проведенные исследования на маркеры ГВИ позволили выявить: бессимптомное течение отрой ВЭБИ и бессимптомно протекающую реактивацию ЦМВИ, а также реконвалесценцию ВПГИ. На бессимптомное течение ВЭБИ и ЦМВИ указывало отсутствие каких-либо клинических проявлений ГВИ, поэтому специфического лечения в отношении этих инфекций не проводили.

В то же время на фоне лечения по интенсивной фазе IV РХТ и получения 45 доз препаратов, с учётом сохраняющегося обильного бактериовыделения, отсутствия рентгенологической динамики и давности туберкулёзного процесса, после консультации торакального хирурга пациенту 22.03.2012 была выполнена 7-рёберная верхнезадняя торакопластика слева, продолжена химиотерапия по IV режиму. На фоне комплексного проведённого лечения достигнуто клиническое улучшение состояния пациента. Прекратилось бактериовыделение. Достигнутая рентгенологическая динамика представлена на **рис. 2**.

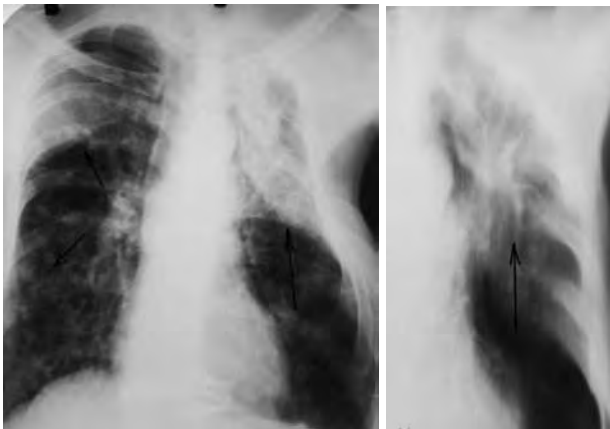


Рис. 2. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции, линейная томограмма 8,5 см верхних отделов обоих лёгких от 03.05.2012 г. При контрольном рентгенотомографическом обследовании после проведённой левосторонней торакопластики левое лёгкое уменьшено в объёме, преимущественно за счёт верхних отделов, передние отрезки I–III рёбер отсутствуют, полость деструкции не определяется. Отмечено увеличение количества очагов бронхогенного обсеменения (отмечены стрелками) на фоне диффузного усиления лёгочного рисунка.

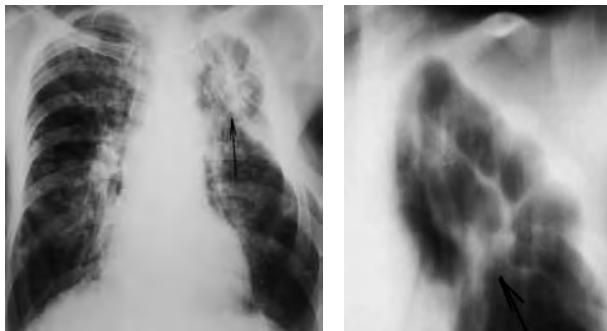


Рис. 3. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции, линейная томограмма 8,5 см верхних отделов левого лёгкого от 19.01.2013 г. Отмечается появление полости распада, перикавитарная инфильтрация лёгочной ткани в зоне торакопластики.

Дальнейшее лечение пациент прервал и был выписан из стационара в связи с нарушением режима — злоупотреблением алкоголем. Срок госпитализации составил 199 койко-дней.

Повторно госпитализирован 07.12.2012 г. через 4,5 месяца после прекращения стационарного лечения в связи с ухудшением самочувствия: больной отмечал нарастание слабости, одышку в покое и при нагрузке, приступообразного сухого кашля. В ПТД не являлся, лечение не получал. Постоянно употреблял алкоголь.

При госпитализации продолжено лечение по IV РХТ, интенсивная фаза, в связи с возобновле-



Рис. 4. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции 20.02.2013 г. Выраженная отрицательная динамика.

Левое лёгочное поле значительно уменьшено в объёме, негомогенно затемнено. Нижние отделы левого лёгкого тотально затемнены, корень левого лёгкого не визуализируется за тенью инфильтрата. В верхне-средних отделах правого лёгкого сохраняются множественные полиморфные очаги и фокусы. Стрелками указаны смещение средостения в сторону поражения, уменьшение объёма левого лёгкого.

нием обильного бактериовыделения в мокроте. С учётом данных лекарственной устойчивости МБТ в схему лечения был включен линезолид — по 0,6 г. Рентгенологически при поступлении отмечалось прогрессирование туберкулёзного процесса, появление полости распада в зоне торакопластики (рис. 3).

При обследовании: в клиническом анализе крови отмечался умеренный лейкоцитоз до $9,7 \times 10^9$ /л, лимфоцитопения — 14%, сегментоядерный нейтрофилёз — 73%. Отклонений от нормы в биохимическом анализе крови и общем анализе мочи выявлено не было. При исследовании ФВД выявлено нарастание нарушений вентиляции по смешанному типу. Вентиляционные нарушения III степени. Умеренная обструкция на фоне значительного снижения ЖЕЛ. (ОФВ1=1,09 л, ЖЕЛ=2,1 л, ФЖЕЛ=1,75 л, ОФВ1/ФЖЕЛ=65,3%) В посеве мокроты на неспецифическую флору роста микроорганизмов не получено. При исследовании мокроты на наличие кислотоустойчивых МБТ возобновилось обильное бактериовыделение.

Состояние пациента ухудшалось. Нарастали симптомы интоксикации: фебрильная темпера-

тура, слабость, одышка, кахексия. Ухудшение состояния пациента послужило поводом для лабораторного дообследования. В клиническом анализе крови отмечалось нарастание содержания лейкоцитов до $24,6 \times 10^9$ /л, лимфоцитопения — 7%, сегментоядерный нейтрофилёз — 82%, палочкоядерные нейтрофилы — 8%, гемоглобин — 100 г/л, эритроциты — $4,4 \times 10^{12}$ /л, СОЭ — 46 мм/час, гематокрит — 34,3%. В биохимическом анализе крови выявлена выраженная гиперферментемия с повышением АЛТ до 2190 ЕД/л, АСТ до 2760 ЕД/л, ГГТП — 110 ЕД/л, КФК — 1170 ЕД/л, ЛДГ — 4870 ЕД/л.

Выраженные изменения в лабораторных анализах послужили поводом для отмены специфической противотуберкулёзной терапии, одновременно выявлена отрицательная рентгенологическая динамика (рис. 4).

С учётом имеющихся клинико-рентгенологических данных была диагностирована **вторичная нозокомиальная пневмония нижней доли левого лёгкого**.

Прогрессирующее ухудшение состояния, нарастание симптомов интоксикации и дыхательной недостаточности послужили поводом для повторного обследования на маркеры ГВИ и пневмоцистоза. Проведенные исследования выявили отрицательную динамику по сравнению с первым обследованием. На фоне сохраняющейся детекции ЦМВ и его антигенов в клетках крови были выявлены антитела класса IgM, а также повышение титра антител класса IgG до 1:6000, что говорит об обострении ЦМВИ, несмотря на отсутствие ДНК ЦМВ в крови методом ПЦР. В отношении других ГВ также отмечалось повышение титров антител класса IgG. Так, к ВПГ количество выявляемых антител увеличилось более чем в 2 раза и достигло титра 1:14 800, к ВЭБ — в 3,6 раза и возросло до титра 1:1800. Также были обнаружены маркеры острого пневмоцистоза: повышение титра антител класса IgM до 1:820 и антител класса IgG до 1:230.

Полученные результаты лабораторного исследования в сочетании с клинико-рентгенологической динамикой позволили заподозрить переход бессимптомно протекающей реактивации ГВИ в манифестную форму — **цитомегаловирусный пневмонит и присоединившуюся к нему пневмоцистозную пневмонию**.

К лечению был присоединён ацикловир в дозе 200 мг 5 раз в сутки, бисептол в дозе 480 мг 3 раза в сутки, назначены антибиотики широкого спектра — меропенем 1000 мг 3 раза в сутки. Несмотря на проводимое лечение, состояние пациента стремительно ухудшалось. Прогрессирование поли-

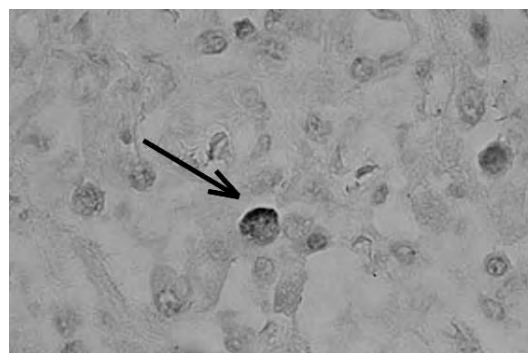


Рис. 5. Обнаружение ЦМВ в альвеолярном макрофаге (указан стрелкой). Иммуногистохимическая реакция с Monoclonal Mouse Anti-Cytomegalovirus, DAKO, clone CSH2+DDG9. Ув. $\times 400$.

органной недостаточности проявилось желудочно-кишечным кровотечением из эрозий желудка (подтверждено по данным ЭГДС 22.02.2013). На фоне нарастания лёгочно-сердечной недостаточности 25.02.2013 г. констатирована смерть пациента.

Результаты патологоанатомического исследования

Основной диагноз. Фиброзно-кавернозный туберкулёз лёгких в фазе прогрессирования: малые и средние хронические каверны в верхней доле левого лёгкого; распространённая ацинозная, ацинозно-лобулярная диссеминация туберкулёзных очагов во всех сегментах лёгких с формированием сегментитов в нижних долях, острой малой каверны в 6 сегменте правого лёгкого, МБТ(+). МЛУ МБТ.

Осложнения. Отёк головного мозга. Отёк лёгких. Тромбоз мелких ветвей лёгочной артерии с единичными геморрагическими инфарктами. **Левосторонняя очаговая серозно-фибринозная пневмония.** Печёночная недостаточность. Хроническое лёгочное сердце. Эрозивный гастродуоденит. Анемия. Кахексия.

Сопутствующие. Хроническая алкогольная интоксикация с полиорганными поражениями: дилатационная кардиомиопатия с липоматозом левого желудочка, жировой гепатоз, хронический индуративный панкреатит, энцефалополлинейропатия. Хроническая обструктивная болезнь лёгких: хронический гнойно-обструктивный бронхит, перибронхиальный и диффузный плевмосклероз, участки эмфиземы, спайки плевральных полостей. **Операция:** 7-рёберная торакопластика слева от 22.03.2012.

С учётом полученных прижизненных данных лабораторных исследований, дополнительно произведена иммуногистохимическая окраска аутопсийного материала (надпочечники, печень, лёгкие,



Рис. 6. Фрагмент лимфатического узла со стертой фолликулярной структурой и макрофагальной реакцией синусов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 40$.



Рис. 7. Селезенка со стертым фолликулом белой пульпы, без реактивного центра, размытыми контурами. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$

сердце, селезенка, почки) на наличие пневмоцист и ЦМВ. Результаты представлены на **рис. 5**. При обследовании ЦМВ обнаружен в лёгких (2 балла по Allred, единичные, слабоположительная реакция). Пневмоцисты не выявлены.

Заключение

С учётом анамнеза, данных стационарного обследования и патологоанатомического исследования, можно предполагать сложный танатогенез у данного пациента. Несомненную роль сыграло прогрессирующее течение фиброзно-кавернозного туберкулёза лёгких с МЛУ МБТ.

Однако, необходимо обратить внимание на сочетанный патогенез вторичной нозокомиальной пневмонии. Динамика иммунологических исследований говорит о роли ГВИ и пневмоцистоза у пациента: во-первых, о возможности обострения ранее бессимптомно протекающих герпетических инфекций и пневмоцистоза на фоне прогрессирования основного заболевания; во-вторых, о значении оценки динамики антителообразования к возбудителям оппортунистических инфекций как маркера глубины проявления иммунного дефицита. Системные нарушения защитных механизмов организма в целом и местного иммунитета на фоне, в первую очередь, алиментарного фактора иммунодефицита привели к развитию сочетанной инфекционной патологии у больного: прогрессирующего туберкулёза, пневмоцистной пневмонии, обострению цитомегаловирусной инфекции, что и послужило причиной смерти.

Нельзя не отметить, что дополнительными факторами, приведшими к нарастанию иммунного дефицита у пациента, явился проводимый курс терапии системными ГКС, в частности преднизолоном (120 мг/сут, в течение 10 дней). Поводом для

назначения этого курса послужил прогрессирующий бронхообструктивный синдром на фоне отсутствия эффекта от ингаляционных бронхолитиков, а также длительное воздействие алкоголя на организм.

Развитие пневмонии у пациента было связано с наличием определённых факторов риска, среди них:

- длительный стаж курения с формированием ХОБЛ;
- хронический алкоголизм;
- частые и длительные госпитализации в инфекционные стационары (противотуберкулёзные больницы);
- длительный приём антибактериальных препаратов широкого спектра как фактора риска формирования устойчивой микрофлоры;
- аспирационный компонент, когда на фоне желудочно-кишечного кровотечения у пациента развилась пневмония.

Пневмония приобрела сочетанный характер, так как включала:

- вторичную нозокомиальную бактериальную пневмонию у пациента с ХОБЛ;
- пневмоцистную пневмонию на фоне прогрессирующего вторичного иммунодефицита (на основании серологических данных);
- герпетический (цитомегаловирусный) пневмонит, доказанный как иммунобиологическими исследованиями (ИФА, НРИФ и БКМ), так и непосредственным обнаружением возбудителя в биопсийном материале.

Дополнительным подтверждением иммунодефицитного состояния у больного являлась характерная микроскопическая картина внутригрудного лимфоузла и селезёнки (**рис. 6 и 7**).

Представленный клинический случай демонстрирует сложности, связанные с лечением пациентов с хроническими прогрессирующими распространёнными формами туберкулёза, в том числе с МЛУ МБТ.

Исходя из приведённого наблюдения, можно сделать вывод о необходимости разработки алгоритмов диагностики сопутствующих инфекционных заболеваний у пациентов с распространённым прогрессирующим туберкулёзным процессом.

В данном случае, с учётом сочетанной патологии у пациента, недостаточности как местного иммунитета на фоне ХОБЛ и прогрессирующего

туберкулёза, так и системного иммунитета на фоне токсико-алиментарного полиорганного поражения, сопутствующие заболевания, такие как пневмоцистоз и ГВИ, без сомнения можно назвать оппортунистическими.

Также необходимо обратить внимание на особенности патологоанатомической картины. Отсутствие классических проявлений пневмоцистной пневмонии как по данным макроскопического, так и микроскопического исследования секционного материала может быть связано с распространённым прогрессирующим туберкулёзным поражением, скрывающим за собой вторичные заболевания.

Литература

1. Berg Van de P.J., Heutinck K.M., Raabe R., et al. Human cytomegalovirus induces systemic immune activation characterized by atype 1 cytokine signature. *J Infect Dis* 2010; 202:690-9.
2. Biegeleisen K., Rush M.G. Association of herpes simplex virus type 1 DNA with host chromosomal DNA during productive infection. *Virology* 1976; 69:246-57.
3. Britt W. Manifestations of human cytomegalovirus infection: proposed mechanisms of acute and chronic disease. *Curr Top Microbiol Immunol* 2008; 325:417-70.
4. Decrion A.Z., Dichamp I., Varin A. et al. HIV and inflammation. *Curr HIV Res* 2005; 3:243-59.
5. Docke W.D., Prosch S., Fietze E., et al. Cytomegalovirus reactivation and tumour necrosis factor. *Lancet* 1994; 343:268-9.
6. Docke W.D., Kiessling C., Worm M., et al. Subclinical activation of latent cytomegalovirus (CMV) infection and anti-CMV immune response in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2003; 148:954-63.
7. Koskinen P.K., Kallio E.A., Tikkanen J.M., et al. Cytomegalovirus infection and cardiac allograft vasculopathy. *Transpl Infect Dis* 1999; 1:115-26.
8. Kline J.N., Hunninghake G.M., He B., et al. Synergistic activation of the human cytomegalovirus major immediate early promoter by prostaglandin E2 and cytokines. *Exp Lung Res* 1998; 24:3-14.
9. Prosch S., Wendt C.E., Reinke P., et al. A novel link between stress and human cytomegalovirus (HCMV) infection: sympathetic hyperactivity stimulates HCMV activation. *Virology* 2000; 272:357-65.
10. Kutok J.L., Wang F. Spectrum of Epstein-Barr virus-associated diseases. *Annu Rev Pathol* 2006; 1:375-404.
11. Limper A.H., Offord K.P., Smith T.F., et al. Pneumocystiscarinii pneumonia. Differences in lung parasite number and inflammation in patients with and without AIDS. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140(5):1204-9.
12. Каражас Н.В. Пневмоцистоз. Современное состояние проблемы. *Альманах клинической медицины* 2010; 23:49-55.