

ФГБУ  
ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР  
МИНЗДРАВА РОССИИ

Научно-клиническое отделение химиотерапии и интенсивной терапии  
гематологических заболеваний

Туберкулез у больных  
лимфопролиферативными  
заболеваниями

Шаркунов Н.Н.

Москва 2014

- ❑ В настоящее время достигнуты значительные успехи в лечении лимфатических опухолей, однако в процессе лечения нередко тяжелые инфекционные осложнения, являющиеся причиной ухудшения результатов лечения.
- ❑ Микобактериальные инфекции, в частности, туберкулез, у больных гемобластозами в медицинской литературе освещаются редко.
- ❑ Многие факторы способствуют учащению туберкулеза при лимфопролиферативных заболеваниях: Т-клеточный иммунодефицит, длительная или периодически возобновляемая полихимиотерапия, применение глюкокортикостероидных гормонов, закономерные во время терапии эпизоды миелотоксической нейтропении.
- ❑ Диагностика туберкулеза у больных лимфопролиферативными заболеваниями часто сложна из-за нетипичной клинической картины.
- ❑ Поздняя диагностика туберкулеза при гематологических заболеваниях предсказуемо приводит к летальным исходам.

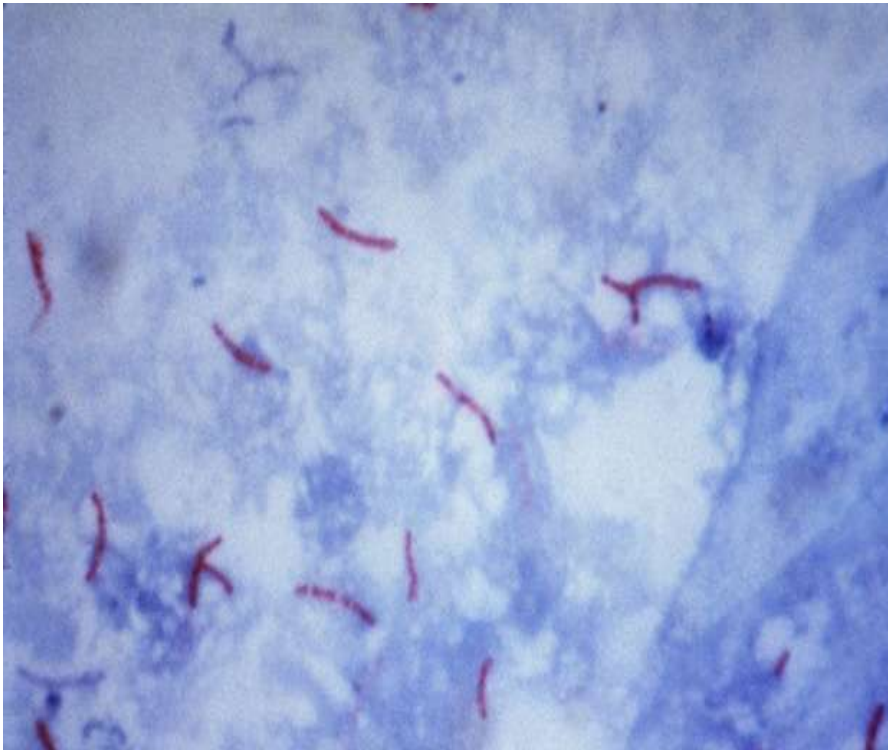
# СИТУАЦИЯ по ТУБЕРКУЛЕЗУ в РФ за 2012 г.

Из отчета руководителя Федерального Центра мониторинга противодействия распространению туберкулеза в РФ

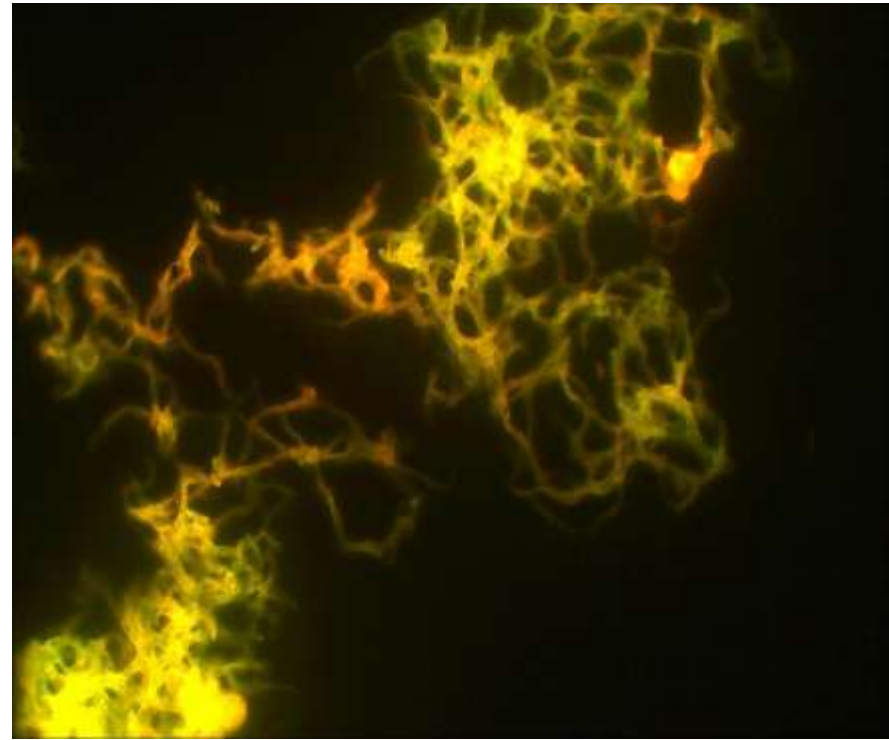
- ❑ В России с 1991 г. по 2000 г. отмечен почти трехкратный рост заболеваемости туберкулезом (с 34 до 91 на 100 тысяч населения). В 2012 г. этот показатель остается высоким: 68 на 100 тысяч населения.
- ❑ В пятнадцати субъектах Российской Федерации показатель заболеваемости в 1,5 и более раз превышает средний по стране.
- ❑ Соотношение «заболеваемость/смертность» выросло с 3,7 в 2005 г. до 5,5 в 2012 г.
- ❑ Заболевают туберкулезом преимущественно лица в возрасте 18-44 года (62,4%).
- ❑ Не снижается заболеваемость туберкулезом среди несовершеннолетних: 19 на 100 тыс. несовершеннолетних.
- ❑ Продолжается рост числа больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией (11%).

# Микобактерии (Mycobacteriaceae)

Семейство актиномицетов. Единственный род - *Mycobacterium*.  
Некоторые представители рода *Mycobacterium*  
(например, *M. tuberculosis*, *M. leprae*) патогенны для человека.



Микобактерии туберкулеза в мокроте.  
Окраска по Цилю-Нильсену



Люминисцентная микроскопия  
мазка колонии **m.tuberculosis**.  
Демонстрируется корд-фактор.

# Возбудители туберкулеза

- **Микобактерии туберкулёзного комплекса:**  
[\*Mycobacterium tuberculosis\*](#) (человеческий вид)  
[\*Mycobacterium bovis\*](#) (бычий вид)  
[\*Mycobacterium africanum\*](#) (промежуточный вид)
- **Микобактерии avium-комплекса:**  
виды, составляющие данный комплекс, патогенны для человека и животных, чаще вызывают диссеминированные процессы внелегочной локализации (чаще у ВИЧ-инфицированных), одна из основных причин смерти больных СПИД.

## Микобактерии туберкулёзного комплекса (МТВС)

- [\*M. tuberculosis\*](#),
- [\*M. bovis\*](#)
- [\*M. bovis BCG\*](#)
- [\*M. africanum\*](#)
- [\*M. canetti\*](#)
- [\*M. caprae\*](#)
- [\*M. microti\*](#)
- [\*M. pinnipedii\*](#)


## Микобактерии avium-комплекса (МАС)

- [\*M. avium\*](#)
- [\*M. avium paratuberculosis\*](#)
- [\*M. avium silvaticum\*](#)
- [\*M. avium «hominissuis»\*](#)
- [\*M. colombiense\*](#)

# Методы диагностики туберкулеза

- Рентгенологические исследования (КТ)
- Фибробронхоскопия с выполнением бронхоальвеолярного лаважа
- Бактериоскопия, культуральные исследования
- Реакция Манту с 2 ТЕ
- DST-тест
- ПЦР для выявления ДНК микобактерий
- Определение противотуберкулезных антител и антигенов
- Гистологические, цитологические методы исследования биоптатов органов и тканей

# Трудности диагностики туберкулеза при лимфопролиферативных заболеваниях

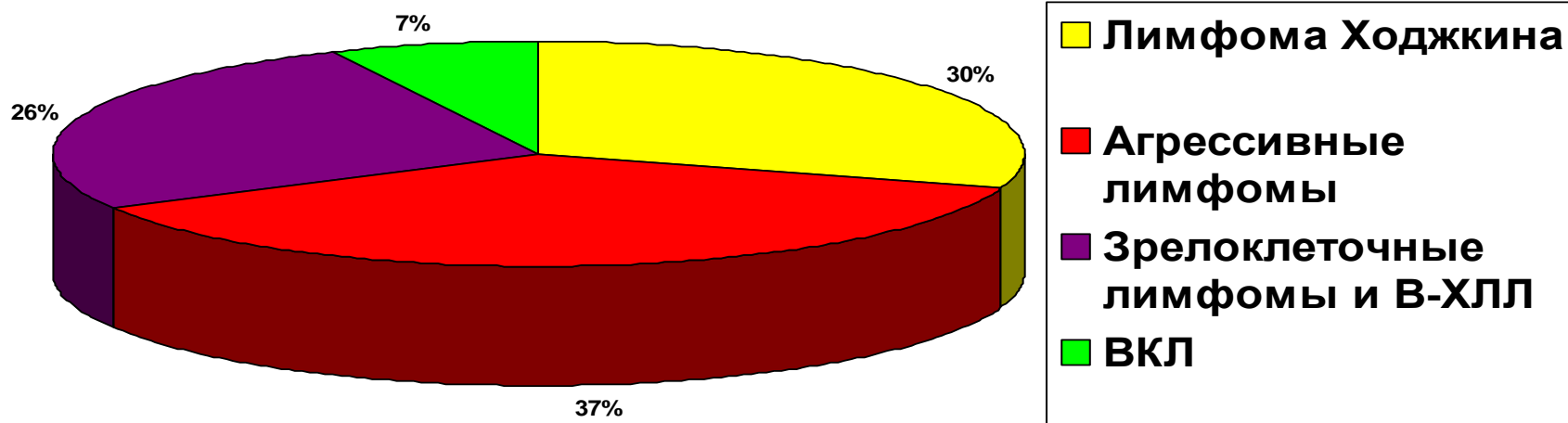
- ❑ Общие клинические проявления обоих заболеваний: гипертермия, симптомы интоксикации, вовлечение лимфоузлов (особенно медиастинальных).
  - ❑ Может быть сходство рентгенологических данных.
  - ❑ Повышена частота ложноотрицательных результатов диагностических тестов.
  - ❑ Нередко длительное бессимптомное течение туберкулеза.
- 
- ❑ Часто диагноз можно уточнить лишь после биопсии или удаления пораженного органа.

Гиподиагностика туберкулеза  
или гипердиагностика  
прогрессии/рецидива  
лимфомы часто фатальна

Своевременная  
диагностика туберкулеза  
и адекватная терапия  
позволяет достичь излечения

# Туберкулез у больных лимфопролиферативными заболеваниями. Данные ГНЦ

С 1990 г. по 2013 г. проанализированы данные 4422 пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями

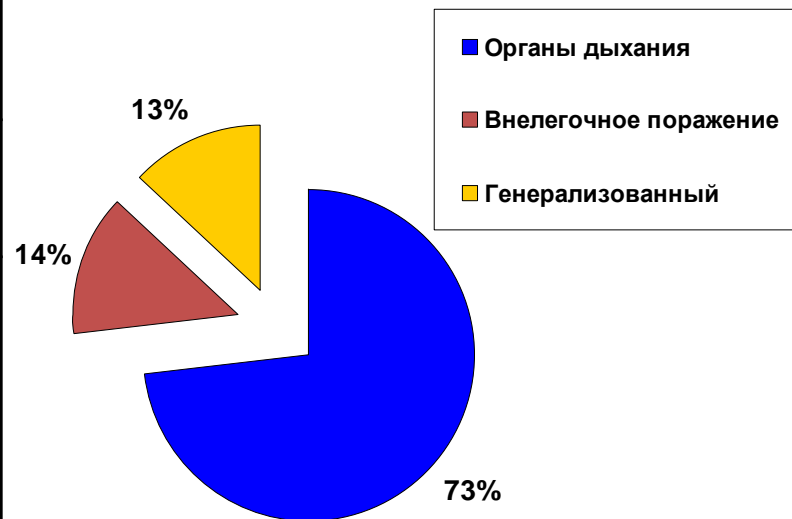


У 85 (2%) больных выявлено сочетание гемобластоза с туберкулезом



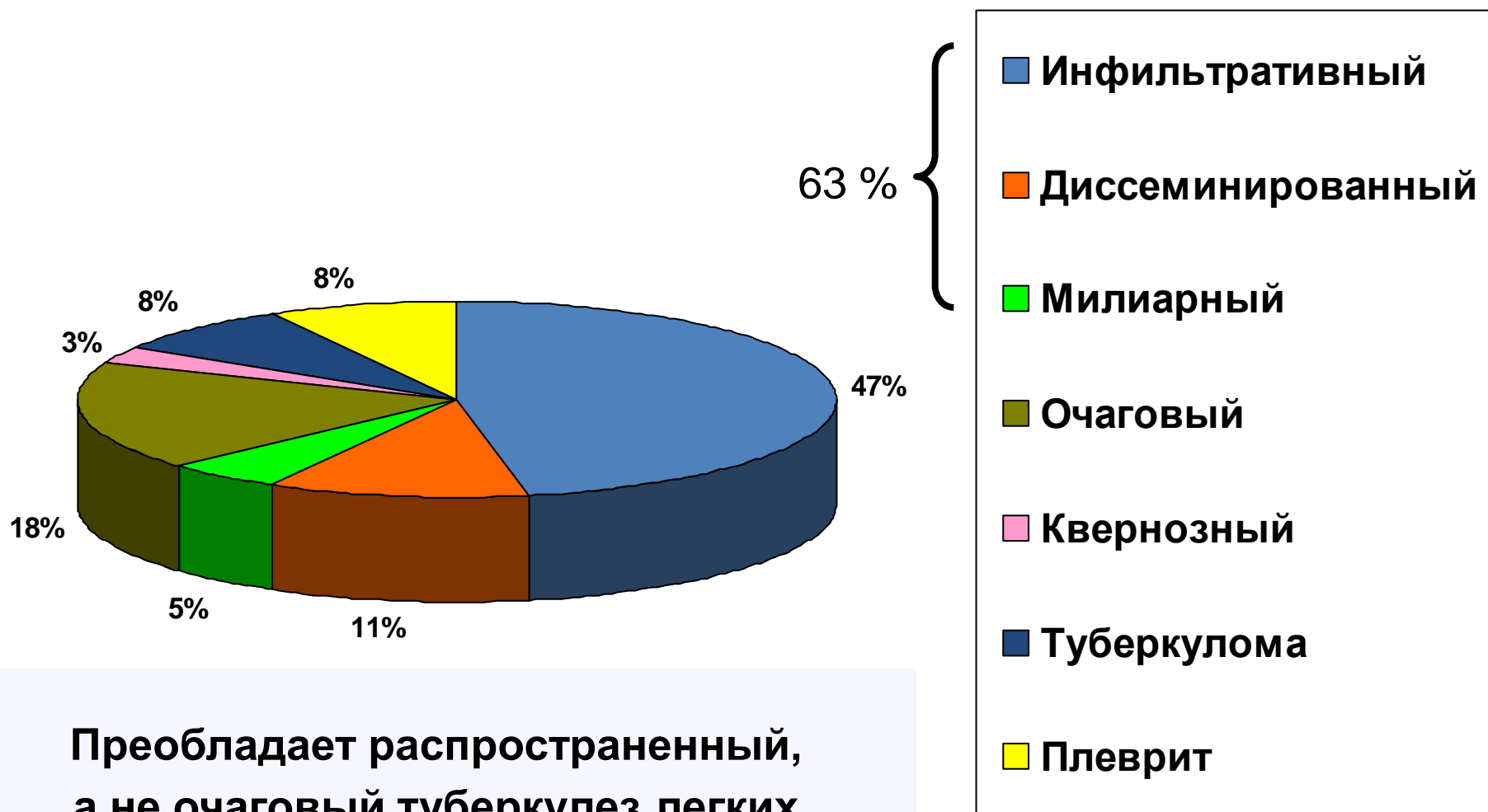
# Локализация туберкулезного поражения

Локализация	Частота n (%)
<b>Легочный туберкулез</b> (легкие, плевра, внутригрудные л/у)	<b>62 (73%)</b>
<b>Внелегочное поражение</b> в том числе:	<b>12 (14%)</b>
Селезенка	3
Мягкие ткани (мышцы, клетчатка)	1
Кости	4
Костный мозг	2
Лимфоузлы периферические	1
Яичко	1
<b>Множественное поражение</b> (генерализованный туберкулез)	<b>11 (13%)</b>



**NB!** Внелегочный и генерализованный туберкулез регистрировался чаще, чем у больных без лимфопролиферации

# Клинические формы туберкулеза легких при лимфомах



# Туберкулез при различных формах ЛПЗ

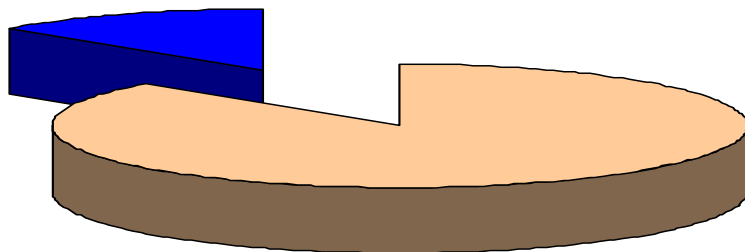
<b>Нозология</b>	<b>Всего больных (n)</b>	<b>Больных туберкулезом n (%)</b>
Лимфома Ходжкина	1350	40 (3%)
Агрессивные лимфомы	1627	20 (1,2%)
Зрелоклеточные лимфомы и хронический лимфолейкоз	1136	16 (1,4%)
Волосатоклеточный лейкоз	309	9 (2,9%)

# Лимфома Ходжкина

- ❑ С 1990 г. по 2013 г. наблюдались 1350 больных с лимфомой Ходжкина (ЛХ)
- ❑ Всем больным было проведено стандартное обследование по протоколу диагностики ЛХ, с морфологическим подтверждением диагноза
- ❑ Туберкулез был выявлен у 40 (3,0%) больных на различных этапах лечения и в ремиссии заболевания

# Лимфома Ходжкина + туберкулез

13%



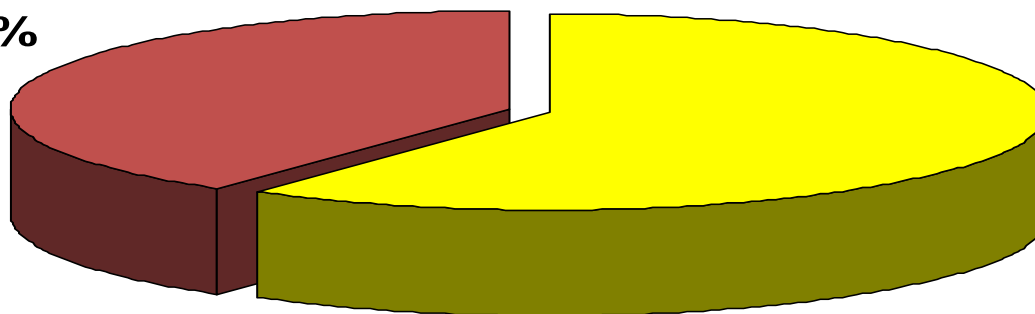
Распространенные  
стадии (III-IV)

Ранние стадии (I-II)

87%

## Соотношение мужчин и женщин

40%



Мужчины

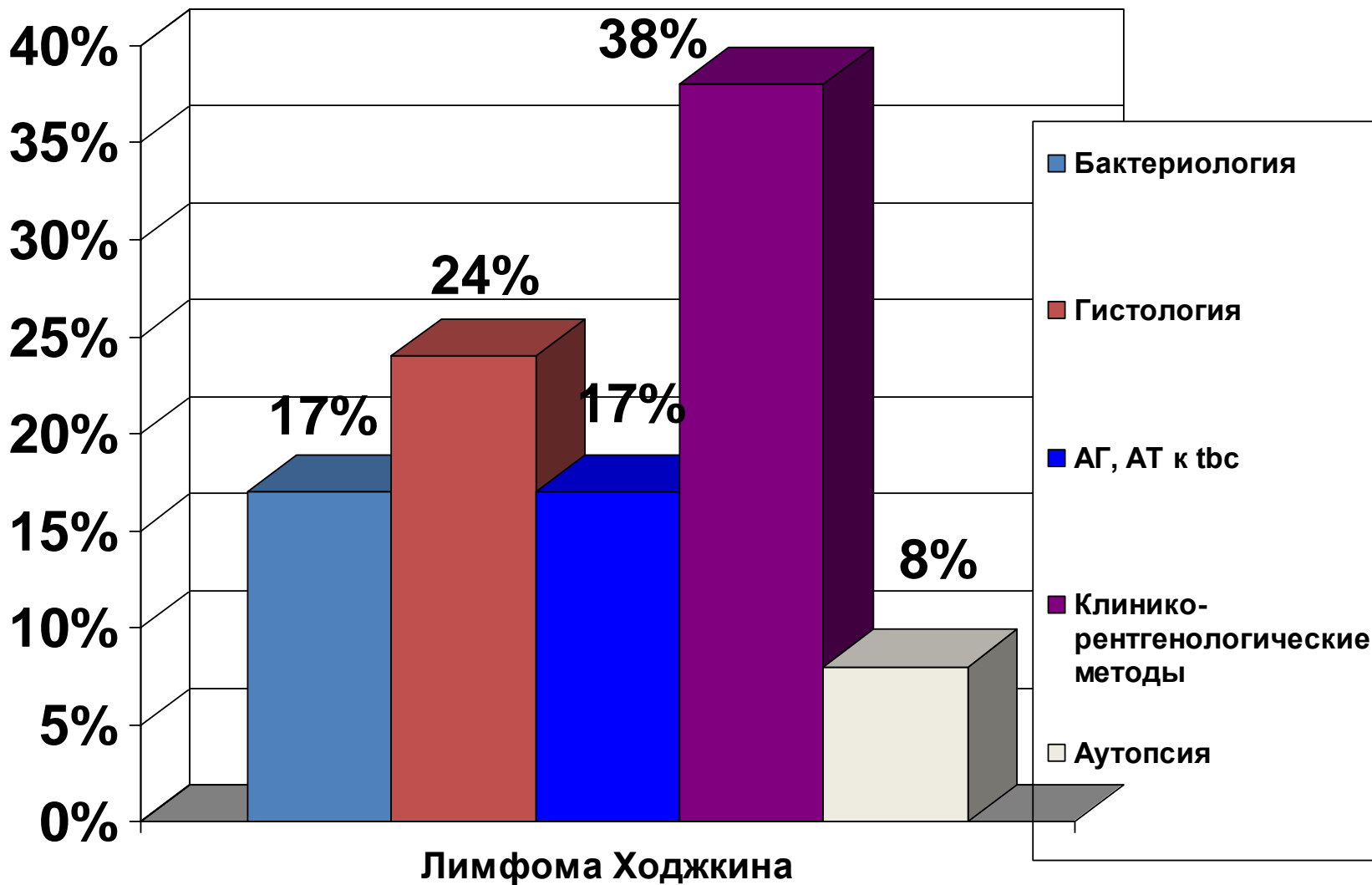
Женщины

60%

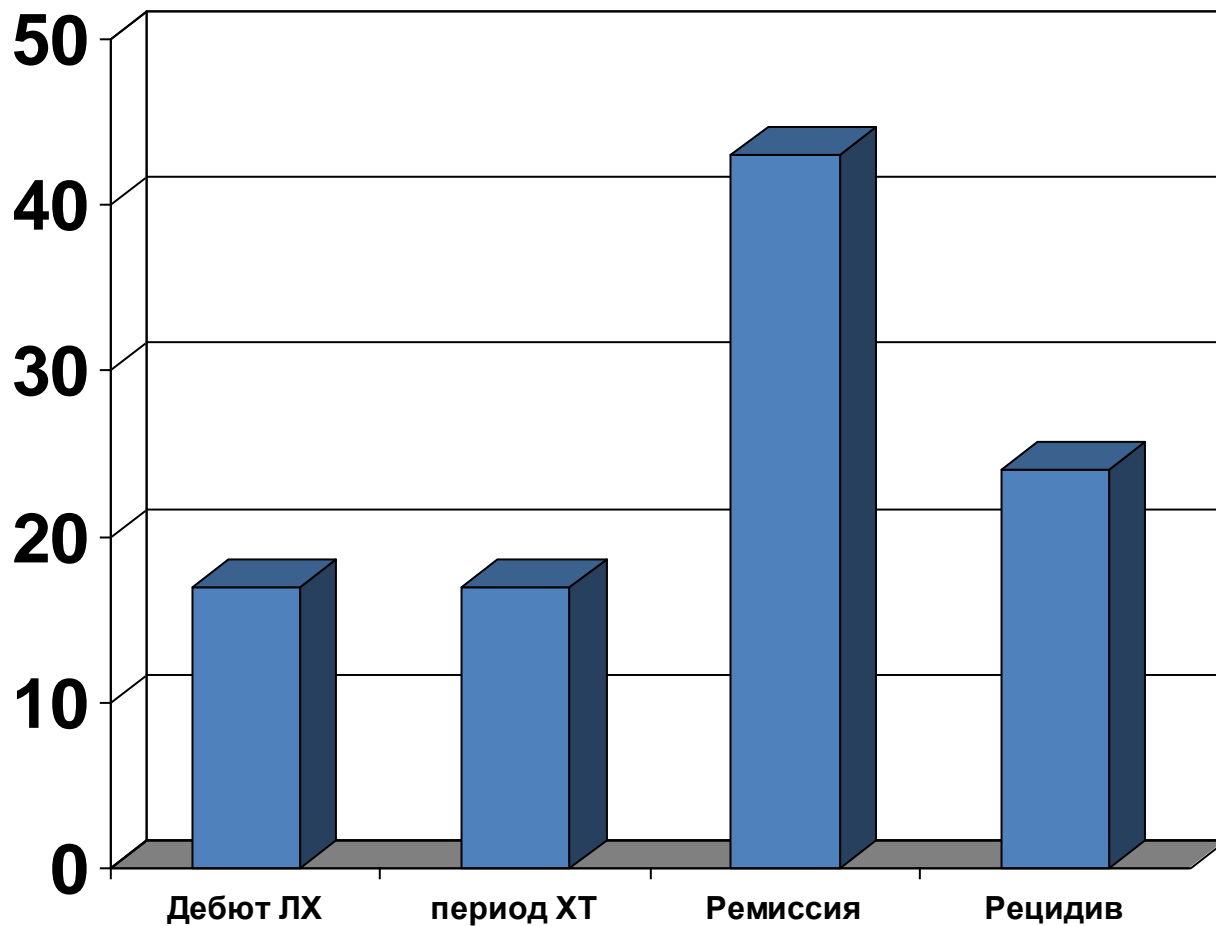
## Гистологические варианты ЛХ при сочетании с туберкулезом

- преобладал смешанно-клеточный вариант (22 больных – 51%)
- реже нодулярный склероз (16 больных – 37%)

# Информативность диагностики туберкулеза при лимфоме Ходжкина



## Периоды заболевания лимфомой Ходжкина во время выявления туберкулеза



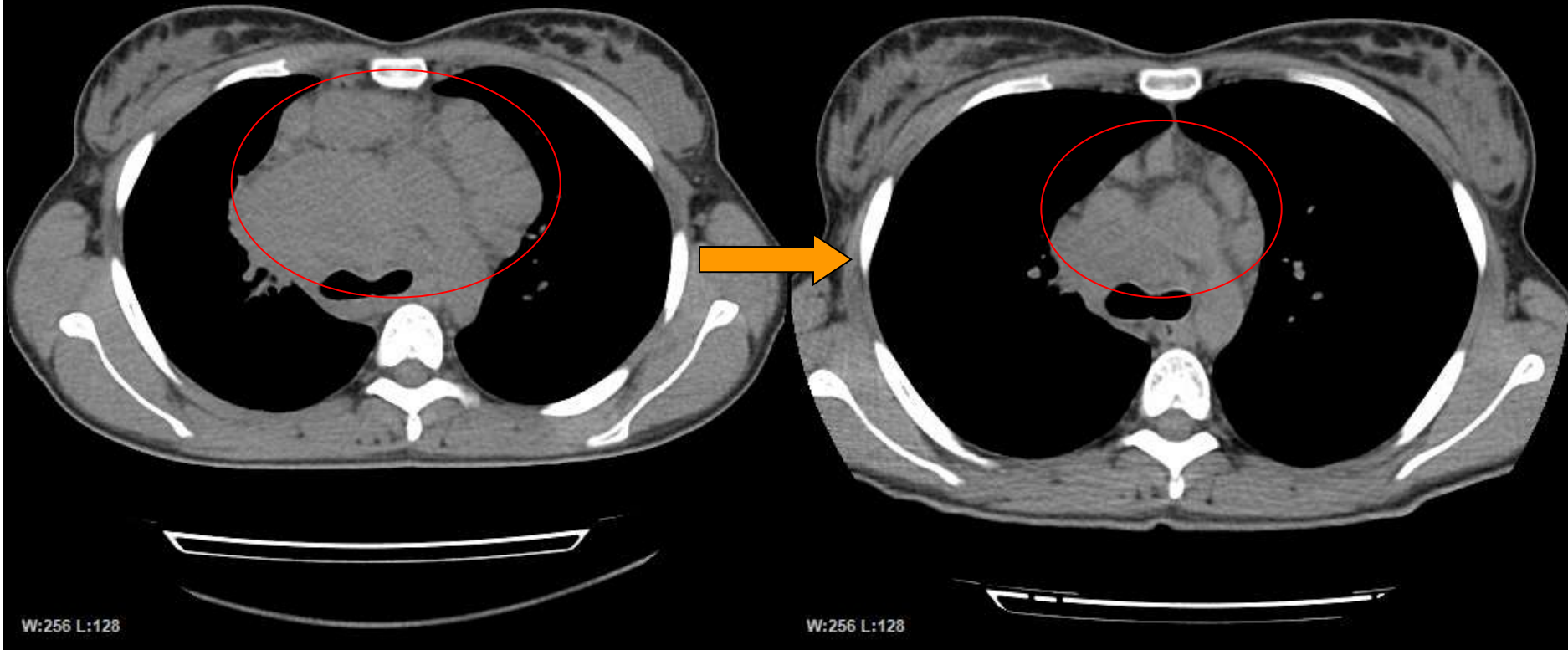
# Сложности диагностики туберкулеза

- ❑ Клинические проявления туберкулеза при лимфоме Ходжкина часто маскируются основным заболеванием, нередко бывают атипичными (в т.ч. внелегочными), и могут возникать в разные фазы заболевания ЛХ
- ❑ Возникновение туберкулеза в период проведения химиолучевой терапии ЛХ имитирует картину резистентного течения или прогрессирования ЛХ
- ❑ Развитие туберкулеза в ремиссии ЛХ может имитировать рецидив
- ❑ Информативность диагностических тестов ниже, чем при обычном туберкулезе



# Всегда необходимо морфологическое подтверждение прогрессии или рецидива лимфомы Ходжкина

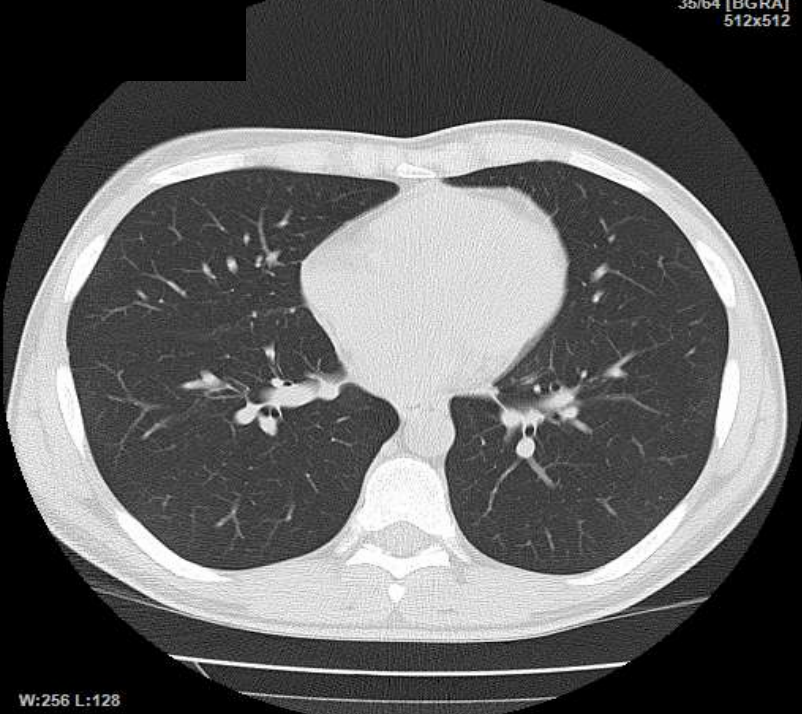
- ❑ У 16 пациентов дополнительная биопсия, выполненная во время лечения ЛХ из нового или увеличивающегося старого очага поражения, позволила отвергнуть прогрессию ЛХ и выявить туберкулезное поражение.
- ❑ У 17 пациентов биопсия отвергла предположение о рецидиве ЛХ в пользу диагноза туберкулеза.



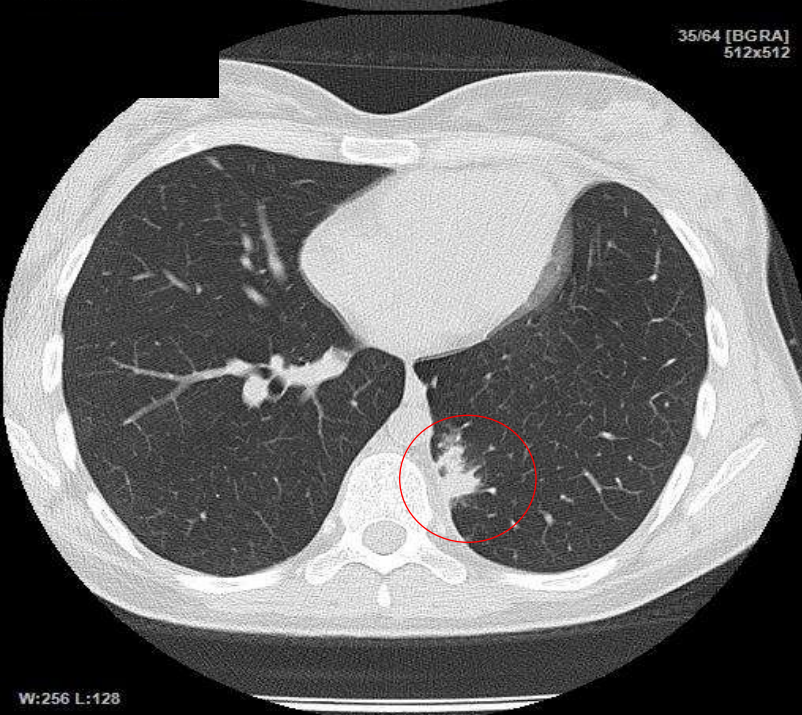
До начала терапии

После двух курсов  
химиотерапии

Динамика противоопухолевого ответа у пациентки К.В.А.,  
27 лет, на фоне программной полихимиотерапии

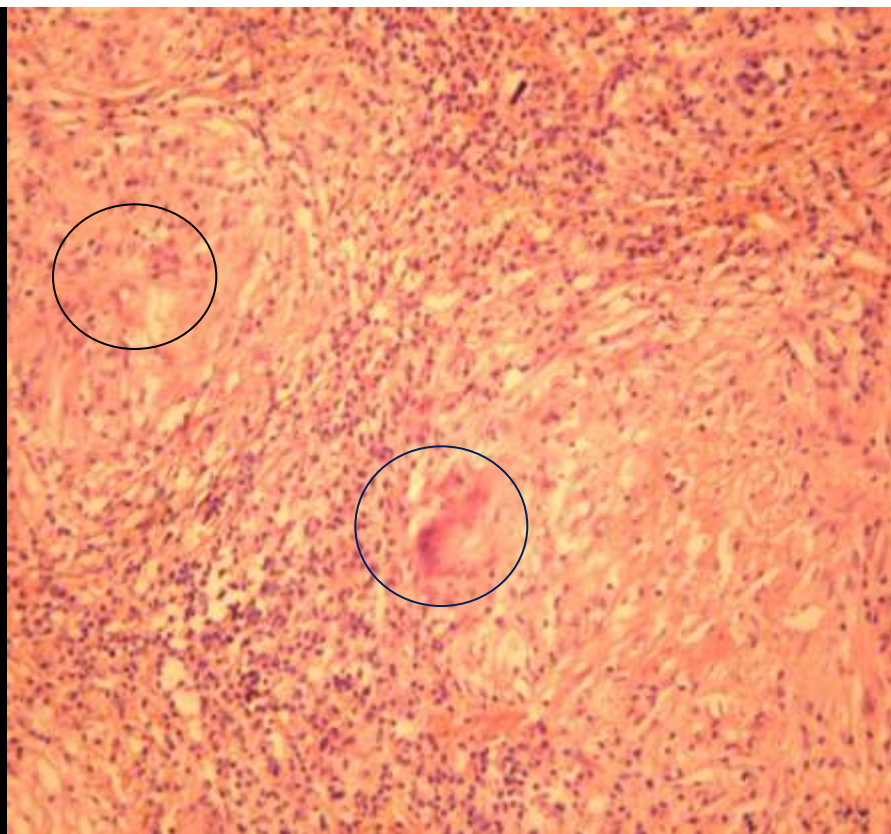
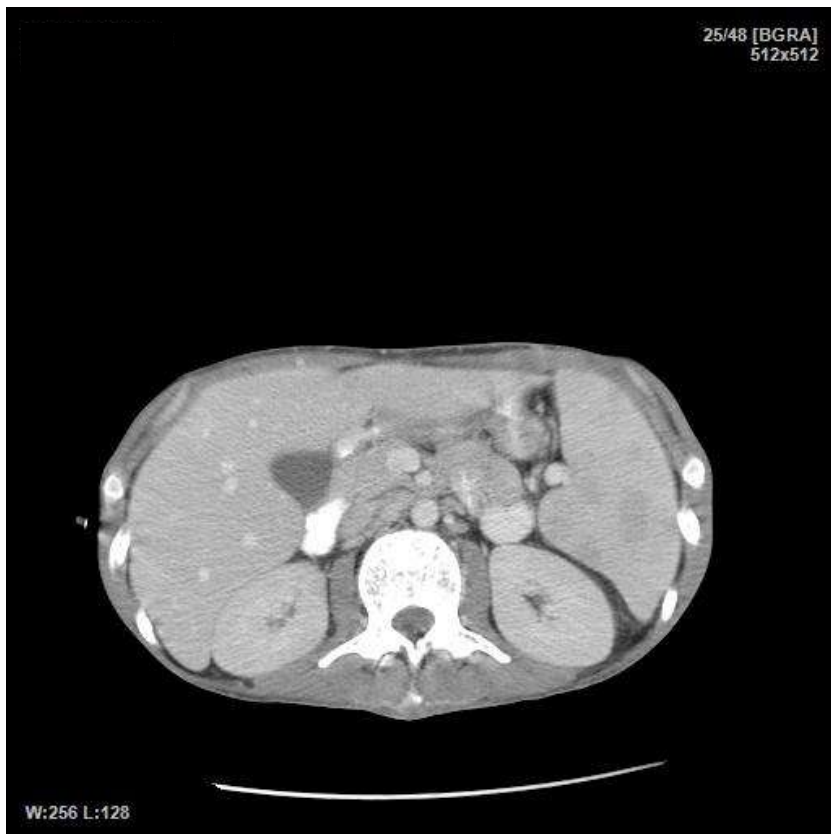


Пациентка К.В.А., 27 лет, состояние легочной паренхимы после 2 циклов химиотерапии

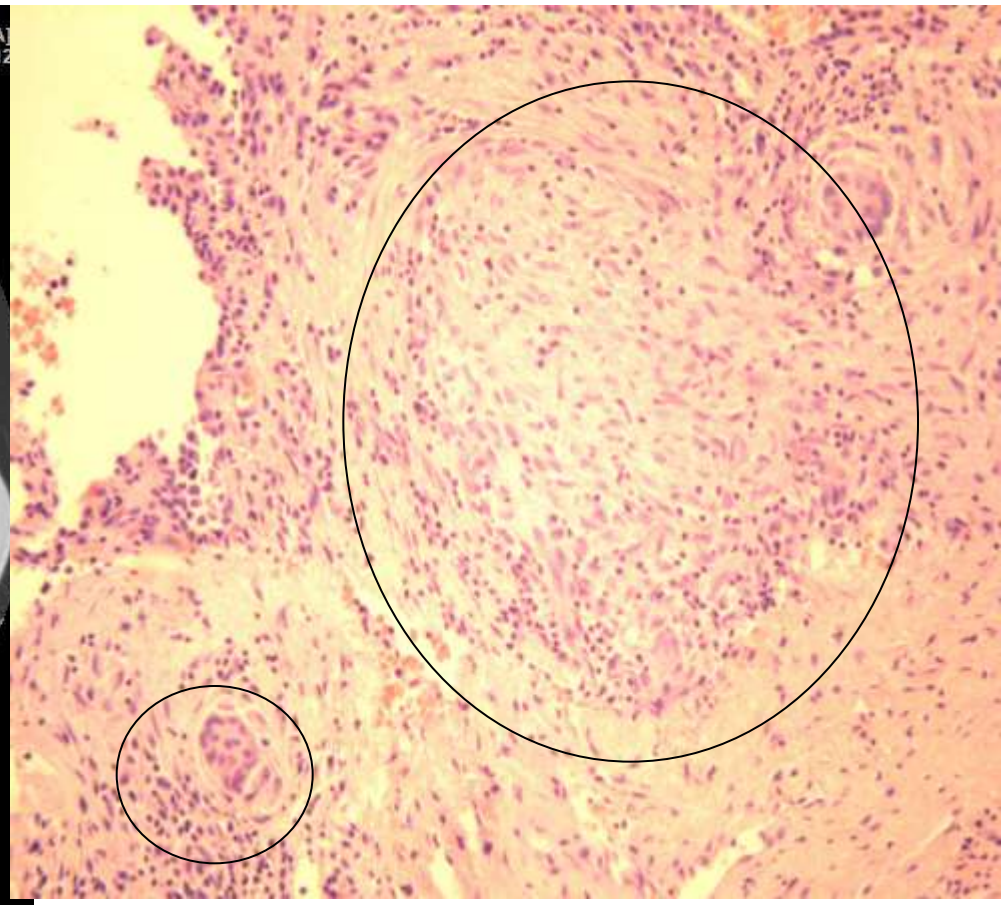
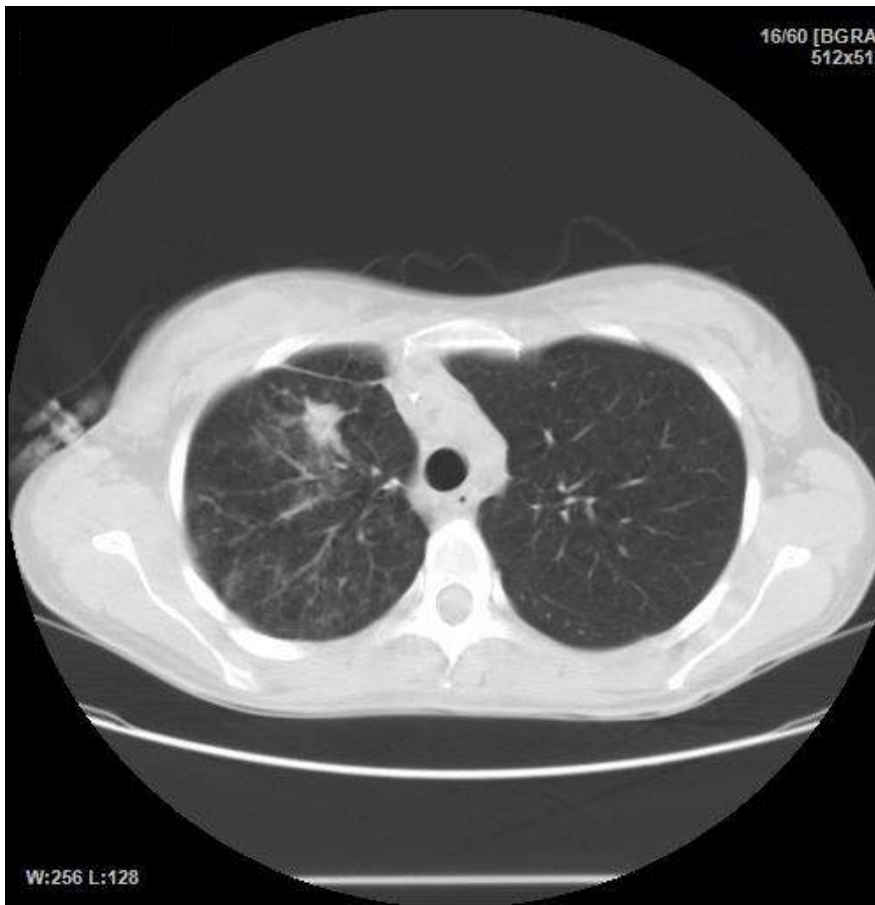


Пациентка К.В.А., 27 лет. Инфильтративный туберкулез *нижней доли левого легкого (S10)* во время химиотерапии (после 4 цикла).

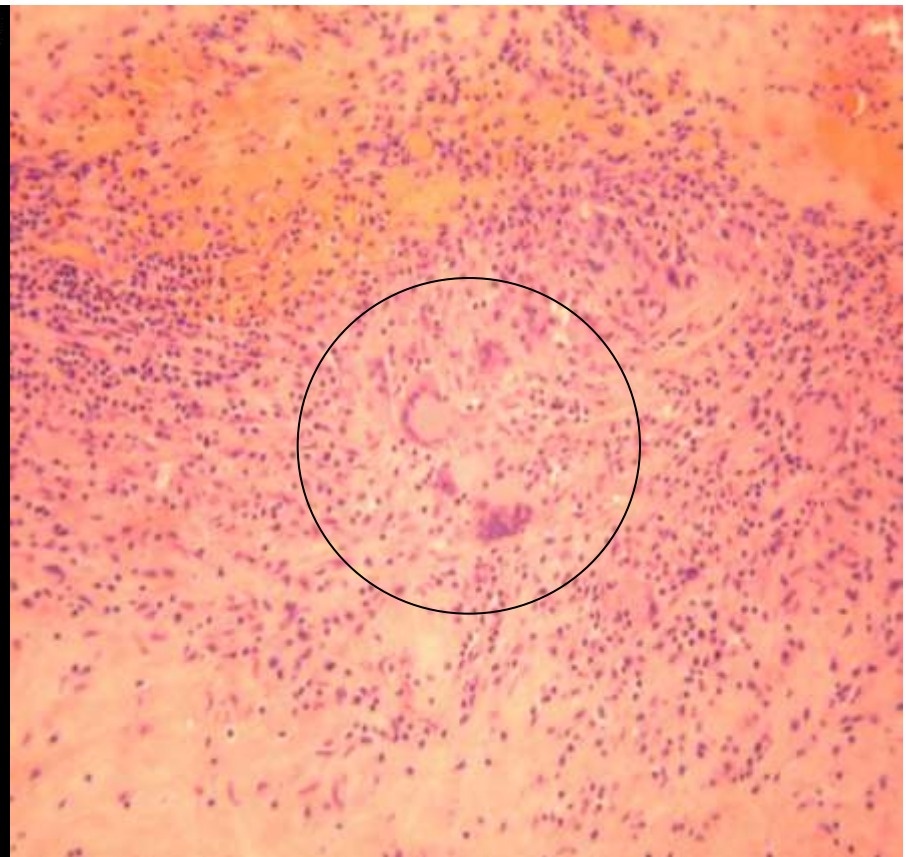
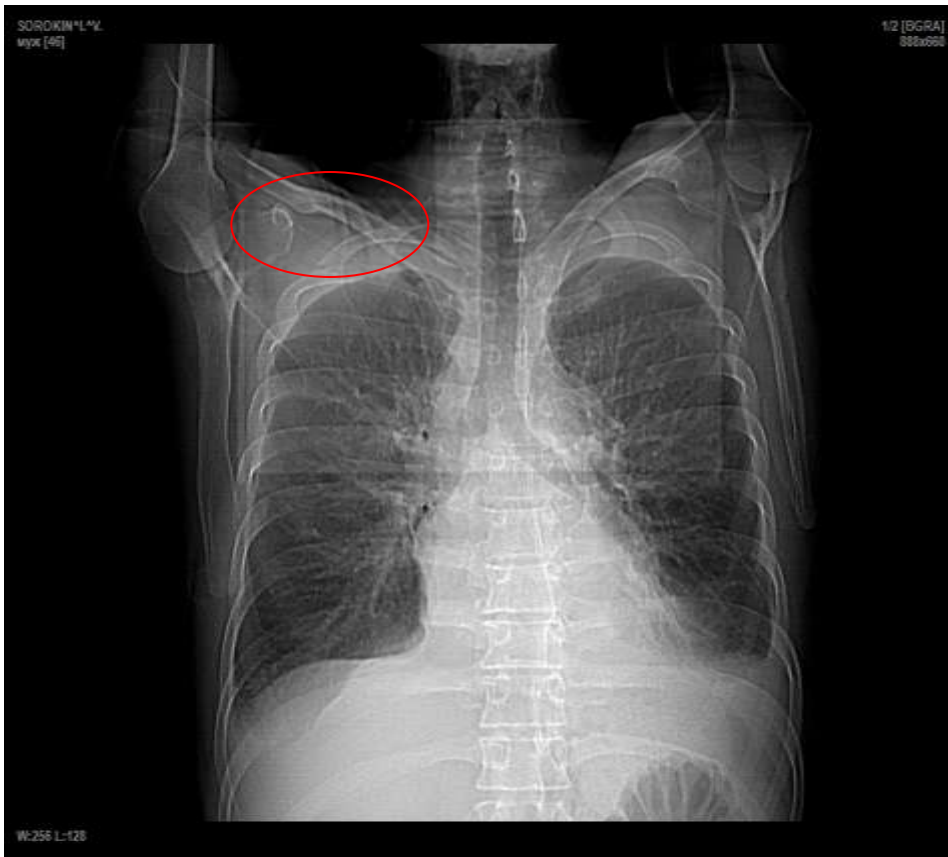
- Эмпирическая противомикробная терапия – без эффекта
- Бактериологическая диагностика –
- Серологические методы диагностики –
- **Торакотомия, биопсия легкого + (туберкулез)**



Больной Т.А.М., 31 год. Лимфома Ходжкина, NS II тип, IVA ст. Состояние после 6 курсов ХТ. Генерализованный туберкулез с поражением печени, селезенки, внутрибрюшных л/у. Компьютерная томограмма (очаговое поражение селезенки) и микропрепарат селезенки x40 (гранулемы, клетки Пирогова-Ланганса).



Больная З.Л.В., 35 лет. Лимфома Ходжкина, смешанноклеточный вариант, IVB ст. Ремиссия после шести циклов ПХТ. Туберкулезное поражение верхней доли правого легкого (через 1.5 мес). Компьютерная томограмма и гистологический препарат удаленной верхней доли правого легкого x40 (гранулемы, клетки Пирогова-Ланганса).



Пациент С.И.В., 46 лет. Лимфома Ходжкина, смешанноклеточный вариант, IIIВ ст. Ремиссия после I позднего рецидива. Туберкулезное поражение мягких тканей и костей правого плечевого пояса (через 6 лет). Рентгенограмма и микропрепарат биоптата правой ключицы с многочисленными клетками Пирогова-Ланганса и формированием туберкулезной гранулемы x40.

# Лечение туберкулеза при ЛХ

- ❑ У всех пациентов ЛХ при применении стандартной 4-компонентной схемы противотуберкулезной терапии было достигнуто излечение туберкулеза.
- ❑ У 21 больных ЛХ лечение туберкулеза проводили одновременно с курсами полихимиотерапии.
- ❑ У 17 больных с туберкулезом, выявленным в ремиссии ЛХ, применяли только противотуберкулезное лечение.
- ❑ Только 2 больных ЛХ умерли до начала терапии, диагноз сопутствующего туберкулеза у них был установлен при аутопсии.

# Заключение 1

- ❑ Возникновение туберкулеза в период проведения химиолучевой терапии ЛХ часто имитирует картину резистентного течения или прогрессирования ЛХ.
- ❑ Свыше 40% случаев туберкулеза было выявлено в период ремиссии ЛХ. Диагноз рецидива ЛХ должен быть доказан гистологически. В противном случае назначение химиотерапии в такой ситуации усугубит течение туберкулеза, приведет к риску летального исхода в связи с неадекватным лечением.
- ❑ У многих больных (38%) диагноз туберкулеза заподозрен на основании комплексного клинико-рентгенологического обследования и затем подтвержден "ex juvantibus" в результате получения эффекта от противотуберкулезной химиотерапии.
- ❑ При увеличении исходных или появлении новых очагов поражения в период лечения ЛХ необходимо морфологическое подтверждение прогрессии.
- ❑ При одновременном выявлении ЛХ и туберкулеза лечение обоих заболеваний должно проводиться параллельно.



# Туберкулез при ВКЛ

- ❑ С 1990 г. по 2012 г. в ГНЦ наблюдались 309 больных с ВКЛ.
- ❑ Диагноз туберкулеза был установлен у 9 (2,9%) пациентов с ВКЛ.
- ❑ У всех больных с туберкулезом были поражены легкие, дополнительно у 7 пациентов были вовлечены медиастинальные лимфоузлы и у одного больного выявлено туберкулезное поражение костного мозга.
- ❑ У всех больных с туберкулезом была развернутая картина ВКЛ (дебют или рецидив).

# Трудности диагностики туберкулеза при ВКЛ

- ❑ Туберкулез может быть причиной аплазии костномозгового кроветворения, и в этом случае лимфоидный инфильтрат ВКЛ в трепанобиоптате бывает крайне скудным, выявляемым только при помощи иммуногистохимического исследования.
- ❑ Характерный для туберкулеза моноцитоз может устранять типичные для ВКЛ лимфоцитоз и моноцитопению в крови, «смазывая» тем самым диагностическую картину.
- ❑ Низкая информативность исследования мокроты, сыворотки крови, кожных тестов – 20%, несмотря на обоснованность подозрения туберкулезного процесса при поражении легких и внутригрудных лимфоузлов у пациентов с ВКЛ.
- ❑ Туберкулезное поражение легких при ВКЛ, как и при других лимфопролиферативных процессах, часто отличается от классического, в связи с чем реже распознается фтизиатрами.

# Информативность методов диагностики туберкулеза при ВКЛ

- Обнаружение МБТ в мокроте, ликворе, серологическая диагностика – 2 больных.
- Гистологическое исследование костного мозга, биоптатов легкого и медиастинальных лимфоузлов – 3 больных.
- Совокупность типичных клинико-рентгенологических данных, эффективность противотуберкулезного лечения «ex juvantibus» – 3 больных.
- Данные аутопсии – 1 больной.

# Лечение туберкулеза при ВКЛ

## Принципы лечения:

- Раннее начало противотуберкулезной терапии
- Одновременное лечение туберкулеза и ВКЛ

## Эффективность лечения:

- Живы, в ремиссии ВКЛ и без признаков туберкулеза – 5 больных

## Летальность:

- Умерли 4 больных:
  - позднее начало противотуберкулезной терапии – 3
  - не выявленный при жизни туберкулез – 1 больной

# Лечение туберкулеза при сочетании с ЛПЗ

- ❑ При диагностике туберкулеза немедленно назначали противотуберкулезную терапию одновременно 4 препаратами под контролем фтизиатра: изониазид (5-10 мг на кг), рифампицин 0,6 г в/в в сутки, пиразинамид по 1-1,5 г в один прием или в три приема внутрь в день, этамбутол 1,2 г в день или стрептомицин по 1 г.
- ❑ Противотуберкулезную терапию начинали до противоопухолевой химиотерапии, или одновременно с ней; это определялось формой, стадией и активностью основного заболевания.
- ❑ Курс противотуберкулезной терапии прекращали не ранее, чем через 6 месяцев после затихания процесса при больших остаточных изменениях и менее 3 месяцев при малых.
- ❑ Минимальный срок основного курса у больных деструктивными формами туберкулеза - не менее 12 месяцев, а при малом процессе, отсутствии микобактерий и деструкции - не менее 9 месяцев.

## Заключение 2

- ❑ Сочетание туберкулез + ЛПЗ встречается ~ в 2% случаев.
- ❑ Туберкулез чаще выявлен при лимфоме Ходжкина и при ВКЛ (~ 3%).
- ❑ При лимфомах чаще развиваются внелегочные и генерализованные формы туберкулеза.
- ❑ Туберкулез может возникать в любой фазе лимфопролиферативного заболевания, в том числе, в ремиссии, и может имитировать резистентность или рецидив ЛПЗ.
- ❑ Диагноз рецидива ЛПЗ устанавливается только гистологически.
- ❑ Немотивированная гипертермия, не поддающаяся адекватной противомикробной, противогрибковой, противовирусной терапии, рентгенологические находки – повод для активного исключения туберкулеза.
- ❑ При обоснованном клинико-рентгенологическими данными подозрении туберкулеза терапия "ex juvantibus" назначается даже при отсутствии МБТ в исследуемом материале.
- ❑ Лечение должно начинаться немедленно после диагностики туберкулеза, до или одновременно с противоопухолевой терапией. Противотуберкулезная терапия не только предотвращала летальный исход, но и оказывала хороший непосредственный эффект.

# **Участники работы:**

**НК отделения ГНЦ**

**НК лаборатория клинической бактериологии, микологии и антибактериальной терапии**

**Отделение рентгенологии и компьютерной томографии**

**Отделение патологической анатомии**

**ФГБУ Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза РАМН**

**Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом**

**Научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии  
ММА им. И.М. Сеченова**