

Клинический случай

УДК 616.24+616.15

EDN: <https://elibrary.ru/FEWRIH>

Миелодисплазия у пациента с легочным туберкулезом и ВИЧ-инфекцией (клиническое наблюдение)

Владимир Викторович Базарный^{1,2} ✉, Евдокия Викторовна Родыгина²,
Мария Ивановна Ивойлова²

¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

² Свердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург, Россия

✉ vlad-bazarny@yandex.ru

Аннотация. В настоящее время по-прежнему сохраняется интерес к состоянию гемопоэза при микст-инфекциях, что связано с рядом причин. Специалистам известны основные гематологические характеристики инфекционного процесса. Однако следует отметить, что при обилии научной информации по этой проблеме клинических описаний гематологических нарушений при коинфекции туберкулез + ВИЧ немного. *Цель работы* — представить клиническое наблюдение пациента с миелодисплазией при коинфекции туберкулез + ВИЧ. *Материалы и методы.* На первом этапе исследования проведен анализ клиничко-лабораторных данных пациента с коинфекцией туберкулез + ВИЧ. На втором этапе проведен библиографический поиск с глубиной поиска 10 лет (2013–2023 гг.) с помощью научной электронной библиотеки «КиберЛенинка» и поисковой системы по биомедицинским исследованиям PubMed. В результате обнаружено только 7 публикаций по проблеме. *Результаты.* Представлен клинический случай пациента с диссеминированным туберкулезом легких, МБТ (–) и ВИЧ-инфекцией. В связи с подозрением на множественную миелому выполнено исследование костного мозга. Препараты костного мозга клеточные, встречаются мегакариоциты, разнообразные по размеру и с разной лобулярностью ядер. Выражены признаки миелодисплазии: неравномерное созревание ядра и цитоплазмы гранулоцитов, гипогранулярность, гиперсегментация и гигантские размеры нейтрофилов, мегалобластоидность эритроидных клеток и цитоплазматические мостики между нормобластами. Цитогенетические аномалии, характерные для миелодиспластического синдрома, не обнаружены. Таким образом, у пациента выявлена дисплазия кроветворения, клональность которой не было доказано. *Заключение.* Миелодиспластический процесс при инфекциях не является исключительным явлением. Однако в этом случае мы показали треххростковую миелодисплазию при микст-инфекции. Авторы наблюдения про-

должат мониторинг ситуации с пациентом для выяснения динамики миелодиспластического кроветворения и возможной его трансформации.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, кроветворение, миелодисплазия, клиническое наблюдение

Благодарности. Авторы признательны старшему научному сотруднику Центральной научно-исследовательской лаборатории Уральского государственного медицинского университета (ЦНИЛ УГМУ) кандидату медицинских наук Ларисе Георгиевне Полушиной и аспиранту ЦНИЛ УГМУ Максиму Александровичу Копёнкину за помощь в микрофотографировании и оформлении статьи.

Для цитирования: Базарный В. В., Родыгина Е. В., Ивойлова М. И. Миелодисплазия у пациента с легочным туберкулезом и ВИЧ-инфекцией (клиническое наблюдение) // Вестник УГМУ. 2024. № 1. С. 7–16. EDN: <https://elibrary.ru/FEWRIN>.

Clinical case

Myelodysplasia in a Patient with Pulmonary Tuberculosis and HIV Infection (Clinical Case)

Vladimir V. Bazarnyi^{1,2}✉, Evdokia V. Rodygina², Maria I. Ivoilova²

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

² Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Ekaterinburg, Russia

✉ vlad-bazarnyi@yandex.ru

Abstract. Currently, there is still interest in the state of hematopoiesis in mixed infections due to a number of reasons. Specialists know the basic hematological characteristics of the infectious process. But it should be noted that despite the abundance of scientific information on this problem, there are relatively few clinical descriptions of hematological disorders during tuberculosis + HIV coinfection. Therefore, we consider *the aim of the work* to be to present a clinical observation of a patient with myelodysplasia with coinfection of tuberculosis + HIV. *Materials and methods.* At the first stage of the study, an analysis of clinical and laboratory data of a patient with tuberculosis + HIV co-infection was carried out. At the second stage of the study, a bibliographic search was carried out with a search depth of 10 years (2013–2023) using the CyberLeninka scientific electronic library and the PubMed search engine for biomedical research. As a result, only 7 publications on this issue were found. *Results.* A clinical case of a patient with disseminated pulmonary tuberculosis, MBT (–) and HIV infection is presented. Due to suspicion of multiple myeloma, a bone marrow examination was performed. Bone marrow preparations are cellular; megakaryocytes are found, varying in size and with different nuclear lobularity. Signs of myelodysplasia are expressed: uneven maturation of the nucleus and cytoplasm of granulocytes, hypogranularity, hypersegmentation and gigantic size of neutrophils, megaloblas-

toidity of erythroid cells and cytoplasmic bridges between normoblasts. No cytogenetic abnormalities characteristic of myelodysplastic syndrome were found. Thus, the patient was diagnosed with hematopoietic dysplasia, the clonality of which has not been proven. *Conclusion.* The myelodysplastic process during infections is not an exceptional phenomenon. But in this case, we showed three-line myelodysplasia in mixed infection. The authors of this observation will continue to monitor the patient's situation in order to clarify the dynamics of myelodysplastic hematopoiesis and its possible transformation.

Keywords: tuberculosis, HIV infection, hematopoiesis, myelodysplasia, clinical case

Acknowledgments. The authors are grateful to the Larisa G. Polushina, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Central Research Laboratory of the Ural State Medical University (CSR USMU), and Maksim A. Kopenkin, Postgraduate Student of the CSR USMU, for their help in microphotography and design of the article.

For citation: Bazarnyi VV, Rodygina EV, Ivoilova MI. Myelodysplasia in a patient with pulmonary tuberculosis and HIV infection (Clinical case). *Bulletin of USMU.* 2024;(1): 7–16. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/FEWRIH>.

Введение. Туберкулез и ВИЧ-инфекция остаются серьезными проблемами общественного здравоохранения, затрагивающими треть населения мира. Это обусловлено не только высокой распространенностью патологии. Коинфекция вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) + туберкулез ускоряет прогрессирование обоих заболеваний и снижает эффективность специфической терапии. Диагностика коинфицированных пациентов осложняется полиморфностью клинико-лабораторных проявлений [1, 2].

Интерес к состоянию гемопоэза при микст-инфекциях связан с рядом причин. В частности, оценка реакции системы крови на инфекционный процесс может рассматриваться как модель для изучения молекулярных механизмов регуляции кроветворения, а также как важный инструмент мониторинга пациента и принятия клинических решений.

Специалистам известны основные гематологические характеристики туберкулезного процесса: умеренный нейтрофильный лейкоцитоз, сменяющийся относительным лимфоцитозом и незначительной анемией при более тяжелом течении заболевания. Многие параметры клеточного состава крови часто неспецифически изменяются под влиянием терапии, что в основном проявляется анемией и лейкопенией. Это может создавать дополнительные диагностические проблемы, что диктует необходимость регулярного контроля этих параметров у больных [3–5].

Для пациентов с ВИЧ-инфекцией характерны анемия, лимфопения (со значительным снижением уровня CD4+ клеток при прогрессе заболевания), умеренная тромбоцитопения. Авторы считают, что гематологические параметры коррелируют с концентрацией дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) вируса в крови и их следует использовать в качестве альтер-

нативного маркера (наряду с иммунофенотипированием лимфоцитов крови) для прогнозирования тяжести заболевания и контроля терапии [6, 7]. Описаны в научной литературе и другие особенности картины крови, в частности бактериемия при нормальном уровне лейкоцитов у пациента, погибшего от септических осложнений ВИЧ-инфекции [8].

Следует отметить, что при обилии научной информации по этой проблеме клинических описаний гематологических нарушений при коинфекции туберкулез + ВИЧ немного. К числу таких описаний относится клиническое наблюдение тяжелого варианта генерализованного туберкулеза, обусловленного выраженным иммунодефицитом, развившимся на фоне терминальной стадии ВИЧ-инфекции. Следствием прогрессирования двух заболеваний стало развитие у больной анемии, тромбоцитопении и нейтрофильной реакции со сдвигом лейкоцитарной формулы влево с появлением молодых клеток нейтрофильного ряда (промиелоцитов, миелоцитов). Авторы отмечают, что угнетение эритроцитарного и тромбоцитарного ростков кроветворения нередко является следствием прогрессирования сочетанной инфекции, в то время как миелобластный тип реакции вызывает необходимость проведения дифференциально-диагностических исследований. Вероятно, в этом случае для исключения хронического миелолейкоза необходимо было провести цитологическое исследование костного мозга и определение Ph-хромосомы. В целом в клиническом случае показана довольно типичная для туберкулеза гемограмма в виде лейкомоидной реакции миелоидного типа [9].

В другой публикации также представлен случай коинфекции двух обсуждаемых заболеваний. Однако у пациента на первый план среди гематологических симптомов выступила тромбоцитопения [10].

Другие варианты нарушений гемопоэза при сочетании туберкулеза и ВИЧ-инфекции встречаются еще реже, что определило актуальность настоящей публикации.

Цель работы — представить клиническое наблюдение пациента с миелодисплазией при коинфекции туберкулез + ВИЧ.

Материалы и методы. На первом этапе исследования проведен анализ клиничко-лабораторных данных пациента с коинфекцией туберкулез + + ВИЧ. Клиническое обследование выполнено в Областном гематологическом центре*, лабораторные исследования — в клиничко-диагностической лаборатории** Свердловской областной клинической больницы № 1 (СОКБ № 1; Екатеринбург). Клинические диагнозы установлены на основании общепринятых критериев.

На втором этапе исследования проведен библиографический поиск с глубиной поиска 10 лет (2013—2023 гг.) с помощью научной электронной библиотеки «КиберЛенинка» и поисковой системы по биомедицинским исследованиям PubMed.

* Заведующий — кандидат медицинских наук Татьяна Семёновна Константинова.

** Заведующий — Пётр Юрьевич Бочкарев.

Результаты. В результате библиографического поиска обнаружено только 7 публикаций по рассматриваемой проблеме. Тем интереснее мы считаем представленное клиническое наблюдение.

Пациент Б., 47 лет. В сентябре 2023 г. обратился к врачу с жалобами на отсутствие аппетита, снижение массы тела, слабость, потливость по утрам, головные боли. Участковым терапевтом направлен в инфекционный стационар, где был установлен диагноз: диссеминированный туберкулез легких, фаза инфильтрации; МБТ* (–). Одновременно выявлена ВИЧ-инфекция. Антиретровирусная терапия назначена в октябре 2023 г.

В ликворе от 13 ноября 2023 г. выявлена ДНК *Mycobacterium tuberculosis*.

С учетом болей в костях выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) позвоночника и костей таза. Выявлены множественные очаги в позвонках грудного отдела. По этому поводу направлен на консультацию к гематологу для исключения множественной миеломы.

Анализ крови от 25 декабря 2023 г.:

- гемоглобин — 110 г/л;
- лейкоциты — $2,75 \times 10^9$ /л;
- нейтрофилы — 50 %;
- тромбоциты — 207×10^9 /л;
- уровень сывороточных иммуноглобулинов существенно не отличался от нормы.

Исследование костного мозга: миелокарициты — $50,0 \times 10^9$ /л.

Миелограмма:

- бласты недифференцируемые — 6,0 %;
- промиелоциты — 1,2 %;
- миелоциты нейтрофильные — 8,6 %;
- метамиелоциты нейтрофильные — 9,0 %;
- палочкоядерные нейтрофилы — 4,0 %;
- сегментоядерные нейтрофилы — 10,8 %;
- миелоциты эозинофильные — 1,2 %;
- метамиелоциты эозинофильные — 1,4 %;
- палочкоядерные эозинофилы — 1,0 %;
- сегментоядерные эозинофилы — 1,4 %;
- базофилы — 0,2 %;
- эритробласты — 1,0 %;
- пронормобласты — 0,4 %;
- нормобласты базофильные — 6,0 %;
- нормобласты полихроматофильные — 18,2 %;
- нормобласты оксифильные — 7,4 %;
- мегалобласты полихроматофильные — 1,8 %;
- мегалобласты оксифильные — 0,2 %;

* МБТ — микобактерии туберкулеза.

- мегакариоциты — 0;
- моноциты — 4,6 %;
- макрофаги — 0,4 %;
- лимфоидные клетки — 14,4 %;
- плазматические клетки — 0,8 %;
- соотношение грануло/эритро — 1,11;
- индекс созревания нейтрофилов — 1,27;
- индекс созревания эритрокариоцитов — 0,78.

Препараты костного мозга клеточные, встречаются мегакариоциты, разнообразны по размеру. Тромбоциты в умеренном количестве, располагаются небольшими скоплениями. Выражены признаки миелодисплазии: полиморфизм мегакариоцитов с микро- и макролобулярностью ядер. Неравномерное созревание ядра и цитоплазмы гранулоцитов, гипогранулярность, гиперсегментация и гигантские размеры нейтрофилов. Мегалобластoidность эритроидных клеток и цитоплазматические мостики между нормобластами (рисунк). Количество миелодиспластичных клеток не превышало 10 %.

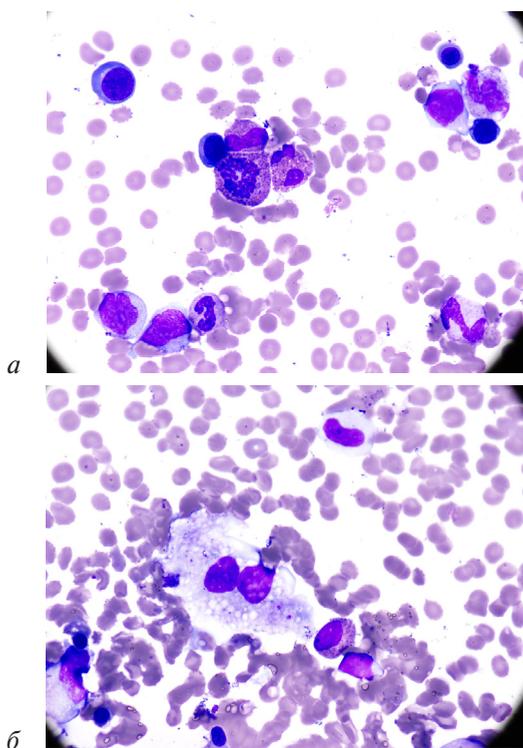


Рис. Препарат костного мозга. Окраска азур-эозин по Филипсону. $\times 1000$ (начало, окончание на с. 13):
а — мегалобластoidный нормобласт, крупные нейтрофилы, митоз; *б, в* — макрофаги

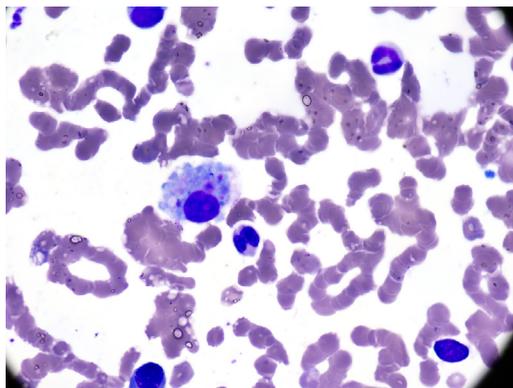


Рис. Препарат костного мозга. Окраска азур-эозин по Филипсону. $\times 1\,000$ (окончание, начало на с. 12):
 а — мегалобластоидный нормобласт, крупные нейтрофилы, митоз; б, в — макрофаги

Хотелось бы обратить внимание на наличие в костном мозге макрофагов (рисунок), присутствие которых несколько повышено, что нередко бывает при туберкулезной инфекции. Нами проведено окрашивание мазков костного мозга по Цилю — Нильсену для выявления кислотоустойчивых микобактерий (КУМ): результат отрицательный, хотя в литературе описаны случаи положительных находок [11].

Цитогенетические аномалии, характерные для миелодиспластического синдрома, не обнаружены. Таким образом, у пациента выявлена дисплазия кроветворения, клональность которой не доказана. В связи с этим говорить о миелодиспластическом синдроме нет оснований, миелодисплазия расценена как реактивная.

Обсуждение. Миелодисплазия при инфекциях не является исключительным явлением. Так, при описании 58 случаев инфекционных пациентов выявлено 16 эпизодов (29%) с диагностированной ВИЧ-инфекцией. Из них у 1 пациента обнаружена оппортунистическая инфекция — туберкулез. В костном мозге выявлены гранулемы с положительной реакцией на КУМ при окрашивании мазков по Цилю — Нильсену. Кроме того, в этом же препарате костного мозга наблюдались реактивный плазмцитоз, умеренный гистиоцитоз, выявлены признаки дизэритропоэза [11].

Заключение. Таким образом, по данным научной литературы и представленного клинического наблюдения можно полагать, что дисмиелопоэз может встречаться у пациентов с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом. Это ставит новый вопрос о молекулярных механизмах влияния коинфекции на гемопоэз. Некоторые авторы склоняются к мнению, что одним из главных участников в этом является микобактериальный белок PPE2 (Rv0256c), относящийся к семейству белков PPE (пролин-пролин-глутамин; *англ.* Pro-Pro-Glu). Он

оказывает свое влияние на миелопоэз через повышение продукции уровня интерферона гамма (*англ.* Interferon Gamma, IFN- γ) и интерлейкина-1 (*англ.* Interleukin-1, IL-1). Это сопровождается нарушением регуляции метаболизма железа, деполяризацией мембранного потенциала митохондрий и индукцией гибели клеток — миелоидных предшественников. Возможно, этот белок способен «перепрограммировать» стволовую кроветворную клетку [12, 13]. Значение ВИЧ в развитии миелодисплазии при микст-инфекции по-прежнему остается дискуссионным вопросом.

Авторы представленного наблюдения продолжают мониторинг ситуации с пациентом для выяснения динамики кроветворения и возможной его трансформации.

Список источников

1. Bhatt A., Quazi Syed Z., Singh H. Converging Epidemics: A Narrative Review of Tuberculosis (TB) and Human Immunodeficiency Virus (HIV) Coinfection // *Cureus*. 2023. Vol. 15, Iss. 10, Art. No. e47624. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.47624>.
2. Naidoo K., Rampersad S., Karim S.A. Improving Survival with Tuberculosis & HIV Treatment Integration: A Mini-review // *Indian Journal of Medical Research*. 2019. Vol. 150, Iss. 2. P. 131–138. DOI: https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_660_19.
3. Impact of Anti-Tuberculosis Treatment on Hematological Parameters in Newly Diagnosed Tuberculosis Patients at Jimma Town: A Longitudinal Prospective Study / B. Reta, A. E. Mohammed, G. Tesfaye Kiya [et al.] // *Annals of Medicine & Surgery*. 2023. Vol. 85, Iss. 8. P. 3887–3893. DOI: <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000001084>.
4. Comparison of Biochemical and Hematological Profiles in Patients of Extrapulmonary and Pulmonary Tuberculosis at a Tertiary Care Center / S. Shyama, V. S. Ojha, R. Biswas [et al.] // *Cureus*. 2023. Vol. 15, Iss. 3, Art. No. e35778. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.35778>.
5. Leukemic Transformation During Anti-Tuberculosis Treatment in Aplastic Anemia-Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Syndrome: A Case Report and Review of Literature / N. N. Xiu, X. D. Yang, J. Xu [et al.] // *World Journal of Clinical Cases*. 2023. Vol. 11, Iss. 28. P. 6908–6919. DOI: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v11.i28.6908>.
6. Al-Mughales J. A. Development and Validation of a Three-Parameter Scoring System for Monitoring HIV/AIDS Patients in Low-Resource Settings Using Hematological Parameters // *HIV/AIDS — Research and Palliative Care*. 2023. Vol. 15. P. 599–610. DOI: <https://doi.org/10.2147/HIV.S431139>.

7. Diagnostic Utility of Haematological Parameters in Predicting the Severity of HIV Infection in Southwestern Ethiopia: A Comparative Cross-Sectional Study / К. Haile, А. Timergа, М. Alemayehu, А. Mose // *BMJ Open*. 2023. Vol. 13, Iss. 10, Art. No. e072678. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-072678>.
8. Интенсивная бактериемия при сепсисе у ВИЧ-инфицированной пациентки, выявленная при микроскопии мазка периферической крови / Д. Ю. Соснин, В. В. Базарный, А. П. Щёктова, Н. С. Насибуллина // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2023. Т. 15, № 1. С. 67–70. DOI: <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-1-67-70>.
9. Случай развития миелобластного типа реакции крови у больного генерализованным туберкулезом и СПИДом / О. Н. Конончук, Т. В. Пьянзова, Н. В. Лузина, М. В. Щербинин // *Клиницист*. 2013. № 3–4. С. 71–74. EDN: <https://elibrary.ru/qmfgac>.
10. Sandhya A. S., Prajapat B. Thrombocytopenia in HIV Patients Coinfected with Tuberculosis // *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2017. Vol. 6, Iss. 4. P. 859–861. DOI: https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe_250_17.
11. Role of Bone Marrow Examination in the Evaluation of Infections: Clinico-Hematological Analysis in a Tertiary Care Centre / V. Kumar, A. Bhatia, G. B. Madaan [et al.] // *Türk Patoloji Dergisi*. 2020. Vol. 36, No. 1. P. 17–22. DOI: <https://doi.org/10.5146/tjpath.2019.01466>.
12. *M. tuberculosis* Reprograms Hematopoietic Stem Cells to Limit Myelopoiesis and Impair Trained Immunity / N. Khan, J. Downey, J. Sanz [et al.] // *Cell*. 2020. Vol. 183, Iss. 3. P. 752–770.e22. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.062>.
13. Pal R., Mukhopadhyay S. PPE2 Protein of *Mycobacterium tuberculosis* Affects Myeloid Hematopoiesis in Mice // *Immunobiology*. 2021. Vol. 226, Iss. 1, Art. No. 152051. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2020.152051>.

Информация об авторах

Владимир Викторович Базарный — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории, профессор кафедры патологической физиологии, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия); научный руководитель клинко-диагностической лаборатории, Свердловская областная клиническая больница № 1 (Екатеринбург, Россия). E-mail: vlad-bazarny@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0966-9571>.

Евдокия Викторовна Родыгина — врач клинко-диагностической лаборатории, Свердловская областная клиническая больница № 1 (Екатеринбург, Россия). E-mail: rodev14@yandex.ru.

Мария Ивановна Ивойлова — врач-гематолог, Свердловская областная клиническая больница № 1 (Екатеринбург, Россия). E-mail: musya086@rambler.ru.

Information about the authors

Vladimir V. Bazarnyi — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Honored Scientist of the Russia, Chief Researcher of the Central Research Laboratory, Professor of the Department of Pathological Physiology, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia); Scientific Director of the Clinical Diagnostic Laboratory, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1 (Ekaterinburg, Russia). E-mail: vlad-bazarnyi@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0966-9571>.

Evdokiya V. Rodygina — Doctor of the Clinical Diagnostic Laboratory, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1 (Ekaterinburg, Russia). E-mail: rodev14@yandex.ru.

Maria I. Ivoilova — Hematologist, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1 (Ekaterinburg, Russia). E-mail: musya086@rambler.ru.