

© К. Н. Додонов, Л. В. Охонская, И. М. Улюкин, 2013
УДК 616.982.2:[616-092:612.0171-064]

К. Н. Додонов¹
канд. мед. наук

Л. В. Охонская¹
канд. мед. наук

И. М. Улюкин²
канд. мед. наук

¹ Республиканская клиническая инфекционная больница, Усть-Ижора

² Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

К вопросу о клиническом течении *Mycobacterium avium complex* на фоне перинатальной ВИЧ-инфекции

В настоящей работе описан случай заболевания, вызванного *Mycobacterium avium-intracellulare*, который развился на фоне антиретровирусной терапии у восьмилетней больной с перинатальной ВИЧ-инфекцией. Обсуждены схемы и сложность лечения больных с сочетанной патологией на фоне их низкой биологической реактивности, роль диагностических методов в распознавании причины заболевания. Подчеркнута важность динамического наблюдения для определения начала специфической терапии и приверженности к проводимому лечению.

Ключевые слова: перинатальная ВИЧ-инфекция, биологическая реактивность, *Mycobacterium avium-intracellulare*, антиретровирусная терапия, диагностика

Известно, что атипичные микобактерии (АМБ) распространены повсеместно: их обнаруживают у разных животных, в почве, воде и продуктах, поэтому предотвратить заражение ими невозможно. При этом нетуберкулезная микобактериальная патология может развиваться как самостоятельно, так и на фоне хронических болезней. На сегодняшний день выделено и типировано большое количество (более 50) нетуберкулезных микобактерий (в частности, *Mycobacterium celatum*, *M. fortuitum*, *M. genavense*, *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. marinum* / *balnei*, *M. scrofulaceum*, *M. szulgai*, *M. ulcerans*, *M. xenopi*), около половины которых патогенны для человека. Чаще всего встречается и имеет большое клиническое значение *Mycobacterium avium-intracellulare complex* — МАК-комплекс [1, 2], куда входят *Mycobacterium avium* (микроорганизм существует в виде двух подтипов — *M. a. avium* и *M. a. paratuberculosis*) и *M. intracellulare*.

Как правило, заражение происходит при вдыхании микобактерий, употреблении зараженных продуктов и проникновении возбудителя через микротравмы кожи и слизистой оболочки. Проникшие в организм микобактерии поглощаются макрофагами и транспортируются в регионарные лимфатические узлы (в том числе желудочно-кишечного тракта). Однако фагоцитоз носит незавершенный характер, поэтому возбудитель персистирует в цитоплазме макрофагов. Воспалительная реакция незначительная, но в месте проникновения развивается первичный аффект. В динамике по ходу регионарных лимфатических путей и узлов формируется первичный комплекс, характеризующийся развитием гранулем.

Клиническая картина заболевания полиморфна. Так, у детей на фоне неизменного иммунитета и в отсутствие других заболеваний легких клинические проявления напоминают первичный туберкулез (субфебрильная температура тела, легкий кашель, слабая выраженность общей симптоматики). В некоторых случаях над пораженным участком легкого выслушиваются сухие хрипы; как правило, увеличиваются бронхолегочные лимфоузлы или лим-

Игорь Михайлович Улюкин
e-mail: igor_ulyukin@mail.ru

фоузлы средостения. Возможна и развернутая туберкулезоподобная патология легких. Заболевание может протекать с поражением почек, кожных покровов (изъязвляющаяся гранулема), костно-суставной системы (бурситы, синдром запястного канала), отмечено поражение шейных, внутрибрюшных лимфоузлов [3].

Важнейшим фактором риска развития инфекций, вызванных АМБ, является тяжесть иммунодефицита. Так, у лиц с нормальным иммунитетом заболевание развивается только при массивном инфицировании или при попадании возбудителя непосредственно в поврежденные ткани (например, при травме). У 40–50 % больных с иммунодефицитными состояниями АМБ вызывают генерализованный процесс (с поражением костного мозга, печени, селезенки), поэтому в таких случаях цитопения, в частности анемия, может свидетельствовать и о поражении костного мозга.

Хотя воротами МАК-инфекции считаются ротоглотка и дыхательные пути, у больных ВИЧ-инфекцией заражение, скорее всего, происходит через желудочно-кишечный тракт, о чем свидетельствует клиническая картина: заболевание обычно начинается остро, с лихорадки, ночной потливости, озноба, похудения, ухудшения аппетита, болей в животе, диареи. Считается, что интестинальные поражения, вызванные МАК-комплексом, распространены широко, особенно у больных с уровнем *CD4*-лимфоцитов менее 50/мкл [4]. Патогномичным симптомом МАК у больных с тяжелым иммунодефицитом является повышение активности щелочной фосфатазы в крови.

Заболеваемость и клинические формы МАК на фоне ВИЧ-инфекции зависят от района проживания пациента [5–9] и, вероятно, от уровня лабораторной диагностики [10], в том числе на фоне антиретровирусной терапии (АРВТ) [11, 12]; так, развитие очаговой инфекции рассматривается как воспалительный синдром восстановления иммунной системы [13]. АМБ выделяют теми же способами, что и возбудитель туберкулеза. Вместе с тем, при установлении факта, что выделенная культура является причиной заболевания, необходимо учесть следующие факторы:

- 1) в случае заболевания высевается большое количество микобактерий (особенно, если материал получен из дыхательных путей);
- 2) повторное выделение одного и того же вида микобактерий из одного и того же органа / ткани свидетельствует, скорее всего, о заболевании;

3) выделение АМБ из желудочного содержимого, мочи, мокроты обусловлено, в большинстве случаев, бактериальным загрязнением, в то время как их выделение из абсцесса, пунктата лимфоузла, крови или иной стерильной биологической жидкости в норме, из биопсийного (трепанобиопсийного) или операционного материала обычно указывает на заболевание;

4) важен вид микобактерий — к обнаружению вида, редко служащего возбудителем заболевания у человека, следует подойти критически;

5) при наличии у больного факторов риска вероятность заболевания повышается, и в оценке положительного результата используют менее строгие критерии.

Некоторые недавно описанные виды не поддаются культивированию, но могут быть выявлены методом полимеразной цепной реакции. Правда, для большинства видов соответствующие праймеры и реактивы пока коммерчески не производят.

Инфекции, вызванные АМБ, до появления АРВТ развивались почти у 40 % больных СПИДом [14], однако с появлением специфической терапии эта патология в развитых странах стала редкостью [15]. Дифференциальный диагноз следует проводить от туберкулеза и злокачественной лимфомы.

С 1996 г. лечение МАК рекомендуется по схеме этамбутол+рифабутин+кларитромицин/азитромицин [16, 17], а для профилактической терапии используют азитромицин и кларитромицин [18]. Отдельные рекомендации по лечению очаговых инфекций, вызванных этим патогеном, не разработаны, но отмечено, что лечение заболеваний, вызванных АМБ, сопряжено с высоким риском побочных эффектов и лекарственных взаимодействий. С другой стороны, есть данные о том, что рифабутин снижает концентрацию кларитромицина на 50 %, в связи с чем при возможности лабораторного мониторинга необходимо рассматривать возможность применения азитромицина на фоне лечения рифабутином [19]. Считается, что клиническая симптоматика МАК как проявления синдрома восстановления системы иммунитета обычно развивается в течение первых 3 мес от начала АРВТ (в ряде случаев — через 6–8 мес) у больных с исходно низким количеством *CD4*-лимфоцитов (менее 50/мкл) и хорошим вирусологическим и иммунным ответом на про-

димое лечение [13]. Вместе с тем, публикаций, посвященных изучению клинического течения МАК на фоне перинатальной ВИЧ-инфекции, в доступной нам научной литературе найти не удалось, что и послужило причиной настоящего исследования.

Приводим собственное клиническое наблюдение.

У девочки Н., 8 лет, инфицированной перинатальным путем, диагноз ВИЧ-инфекции был установлен в возрасте 1 год 8 мес. Впоследствии она нерегулярно наблюдалась в территориальном Центре по профилактике и борьбе со СПИД по месту жительства, в раннем возрасте часто болела рецидивирующими вирусно-бактериальными инфекциями органов дыхания (острые респираторные заболевания / ОРЗ, ветряная оспа, синуситы, пневмония). Родители долго отказывались от АРВТ, в результате чего специфическое лечение по схеме зидовудин+ламивудин+эфавиренц было назначено только в мае 2012 г. на фоне впервые отмеченной значительной потери массы тела, однако уже в августе мать самостоятельно прервала лечение.

В ноябре-декабре 2012 г. пациентка находилась на стационарном лечении по месту жительства по поводу опоясывающего лишая (заболевание, вызванное *H. zoster*) на уровне Th8–9, левосторонней прикорневой пневмонии, также были диагностированы миокардиодистрофия, токсический кардит, токсический гепатит. При осмотре фтизиатром от 12.01.2013 г. данных о специфическом процессе не получено. В анализах крови за указанный период количество лейкоцитов составило $0,65-1,4 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $100-150 \cdot 10^9/\text{л}$, эритроцитов — $2,5-3,3 \cdot 10^{12}/\text{л}$, гемоглобина — $80-100 \text{ г/л}$. За этот период времени отмечено снижение массы тела с 20 до 12 кг. Уровни CD4-лимфоцитов и вирусной нагрузки в ходе терапии по месту жительства приведены в табл. 1.

В тот период времени АРВТ проводили по схемам:

1) ламивудин+зидовудин+эфавиренз (25.05–08.2012 г.);

2) ламивудин+зидовудин+лопинавир/ритонавир (02.11–14.11.2012 г.);

3) ставудин+ламивудин+лопинавир/ритонавир (14.11.2012—25.01.2013 г.; с 16.11.2012 г. к схеме был подключен энфувиртид, который позднее был отменен по просьбе матери);

4) абакавир+ламивудин+лопинавир/ритонавир (25.01–06.02.2013 г.)

5) с 06.02.2013 г. вследствие развития рвоты и диареи (которые были расценены как неблагоприятные эффекты абакавира) схема была изменена на ставудин+ламивудин+лопинавир/ритонавир.

13.02.2013 г. девочка поступила в РКИБ в крайне тяжелом состоянии, обусловленном длительной высокой лихорадкой, рвотой (спонтанной и после еды), диареей (5–7 раз в день), кахексией (дефицит массы тела более 50 % — 12,7 кг при росте 112 см, нормативная масса должна быть 26,5 кг), кожно-геморрагическим синдромом вследствие глубокой панцитопении, непостоянными головными болями. На этом фоне диагностированы гепатоспленомегалия с асцитом. Дифференциальная диагностика проводилась между туберкулезом, МАК и сепсисом, а также — из-за синдрома панцитопении — лимфопролиферативным заболеванием (лимфома).

Была продолжена АРВТ по схеме абакавир+ламивудин+лопинавир/ритонавир, назначена антибиотикотерапия широкого спектра действия (азитромицин, ципрофлоксацин, амикацин), Ко-тримоксазол, антимикотические препараты внутривенно и перорально, дезинтоксикационная, заместительная и симптоматическая терапия. Питание проводили энтерально по специально подобранной диете (энтеральные смеси, ферменты, пробиотики) и парентерально через подключичный катетер (белково-липидные смеси, аминокислотные составы типа «Нутрифлекс»). После относительной стабилизации состояния была назначена терапия МАК тремя противотуберкулезными препаратами (рифамбутин, этамбутол, кларитромицин). Проводили заместительную и паллиативную терапию в

Таблица 1

Уровни CD4-лимфоцитов и вирусной нагрузки у больной Н. в ходе терапии по месту жительства

Дата	Количество CD4-лимфоцитов /мкл	Уровень вирусной нагрузки, коп. /мкл
22.07.2009 г.	932	1041439
24.01.2011 г.	374	1273286
27.04.2012 г.	16	35960
10.12.2012 г.	4	700
25.01.2012 г.	3	130

Таблица 2

Уровни CD4-лимфоцитов и вирусной нагрузки у больной N. в процессе настоящей госпитализации

Дата	Количество CD4-лимфоцитов /мкл	Уровень вирусной нагрузки, коп. /мкл
14.02.2013 г.	2	РНК ВИЧ не выявлена
14.03.2013 г.	13	44
09.04.2013 г.	7	88
13.05.2013 г.	5	25
13.06.2013 г.	4	50
17.07.2013 г.	8	Менее 150

виде неоднократных переливаний крови, плазмы, эритро- и тромбомассы, иммуноглобулинов (общего профиля и специфических против цитомегаловирусной инфекции, ЦМВИ).

Специфическую терапию сопутствующей ЦМВИ (определены анти-ЦМВИ-IgG от 14.02, ПЦР на ЦМВИ и вирус Эпштейна-Барр от 18.02, 05.07 положительна) не назначали ввиду тяжести возможного развития побочных эффектов (в частности, гепатотоксичность, депрессия кроветворения).

Состояние за время госпитализации существенно не улучшалось, сохранялись лихорадка, рвота, диарея, отсутствие прибавки массы тела. Хотя АРВТ была эффективной (табл. 2), на всем протяжении госпитализации сохранялись гипопроотеинемия, гипоальбуминемия, гипогаммаглобулинемия. Эффект от переливания крови и плазмы был кратковременным (3–5 дней).

На протяжении госпитализации гематологические показатели были низкими: количество лейкоцитов — $0,3-1,78 \cdot 10^9/\text{л}$, эритроцитов — $1,45-3,05 \cdot 10^{12}/\text{л}$, тромбоцитов — $12,0-42,0 \cdot 10^9/\text{л}$, гемоглобина $49,0-86,0 \text{ г/л}$. Уровень щелочной фосфатазы крови при поступлении был значительно повышен (табл. 3), нормализация показателя наступила только через 2 мес от начала лечения. Неоднократные посевы крови на стерильность в динамике заболевания были отрицательны, маркеров вирусных гепатитов, антитоксоплазмозных иммуноглобулинов обнаружено не было.

При микроскопическом исследовании мокроты от 14.02.2013 выявлены кислотоустойчивые

микобактерии (4 в препарате), в посевах мокроты и промывных водах от 19.03, 07.05.2013 г., в посевах крови от 20.03.2013 г. на ВК и МАК выделены АМБ; для идентификации культуры были направлены в референс-лабораторию. Указанные культуры микобактерий в анализах от 20.03, 08.05.2013 г. оказались нечувствительны к стрептомицину, изониазиду, этамбутолу, рифампицину, канамицину, офлоксацину, ПАСК, капреомицину, эмионамиду, рифабутину (результат получен 08.07.2013). Неоднократные посевы крови и мокроты на МАК давали рост культуры АМБ до мая 2013 г. Важно подчеркнуть, что в июле 2013 г., уже на фоне специфической терапии МАК в течение 2 мес, АМБ были выявлены и при микроскопиикала. По результатам исследования от 18.03, 10.04.2013 дано заключение о наличии у пациентки дисбиотического состояния кишечника III–IV степени.

При осмотре невролога от 14.02, 14.05, 18.06.2013 клинически был установлен диагноз подострого ВИЧ-энцефалита. Вследствие тяжести состояния и отсутствия менингеальной симптоматики люмбальную пункцию не проводили. На краниограммах в двух проекциях от 29.05.2013 г. костных повреждений и деструктивных изменений не определяется, турецкое седло обычных размеров, формы и положения, пневматизация основной пазухи удовлетворительная. В динамике заболевания офтальмологической патологии (осмотры 20.02, 19.03, 07.05.2013 г.) выявлено не было.

Таблица 3

Динамика активности щелочной фосфатазы в крови у пациентки N. в динамике заболевания

Дата	Уровень щелочной фосфатазы, Ед/л (возрастная норма – 800 Ед/л)
14.02.2013 г.	2261,0
05.03.2013 г.	1438,0
19.03.2013 г.	1580,0
26.03.2013 г.	1219,0
15.04.2013 г.	742,0
25.06.2013 г.	800,0
17.07.2013 г.	684,0

На рентгенограммах органов грудной клетки в двух проекциях определенная динамика в процессе заболевания была лишь в корнях легких: так, в отсутствие очаговой и инфильтративной патологии, изменений диафрагмы и сердца на снимках от 13.02, 18.02, 01.03, 28.03.2013 г., корни легких были достаточно структурны, тогда как на снимках от 15.03/13.05/20.05.2013 г. они были малоструктурны/мелкоструктурны/неструктурны.

При УЗИ органов брюшной полости и почек от 06.03.2013 г. диагностированы гепатоспленомегалия, диффузные изменения паренхимы печени, поджелудочной железы, УЗ-признаки полипов желчного пузыря, признаки портальной гипертензии, свободная жидкость в брюшной полости и выраженный пневматоз кишечника. Данные от 12.04.2013 г. без отрицательной динамики.

При выполнении 24.04.2013 г. многослойной спиральной компьютерной томографии области живота по стандартной методике с болюсным введением контрастного вещества, КТ-признаков патологических объемных образований и свободной жидкости в брюшной полости не обнаружено. Выявлены гепатомегалия, спленомегалия, лимфаденопатия (до 8 мм в диаметре), умеренное количество жидкости в перикарде (в участках, попавших в зону сканирования нижних отделов средостения).

При эластографии печени от 19.03.2013 г. установлено, что плотность таковой — в пределах диапазона значений, соответствующих умеренному фиброзу (F2 по METAVIR).

В ходе трепанобиопсии при пункции костного мозга 20.05.2013 г. был взят материал для исследования на МАК, 03.06.2013 г. из лаборатории было сообщено о выделении из материала нетуберкулезных кислотоустойчивых палочек, и культура была отправлена для дифференцирования в референс-лабораторию. Пациентка 25.05.2013 г. была осмотрена гематологом с анализом миелограммы, было отмечено, что в настоящее время данных о системном заболевании крови нет, но, учитывая изменения иммунного статуса, можно заподозрить сочетание В-23 и общей вариабельной иммунной недостаточности, а выраженная макрофагальная реакция является отражением костно-мозгового кроветворения на непрерывно рецидивирующие вирусно-бактериальные инфекции, в том числе оппортунистические.

Пациентка была осмотрена кардиологом 02.04.2013 г., клинически и по результатам ЭКГ с цветным доплеровским исследованием признаков кардиомиопатии и миокардита не выявлено.

В последние недели заболевания клиническая картина характеризовалась синдромом общей интоксикации, постоянной рвотой, диарейным синдромом (5–7 раз в сут), временами отмечалась головная боль, с 24.07.2013 г. отмечена фебрильная температура тела, появилась одышка, больная полностью отказалась от еды.

Резкое ухудшение состояния произошло 26.07.2013 г.: пациентка впала в сопор, появилось расходящееся косоглазие, вертикальный птоз, непостоянная анизокория, различие в сухожильных рефлексах, снижение диуреза, что было расценено как проявление отека-набухания головного мозга с нарушением мозгового кровообращения (и возможным кровоизлиянием в мозг на фоне выраженной тромбоцитопении). Здесь важно подчеркнуть, что клиническая картина поражения центральной нервной системы при ВИЧ-инфекции во многом определяется выраженностью иммуносупрессии, что может усложнить диагностический процесс.

Состояние больной продолжило ухудшаться за счет нарастания общемозговой симптоматики, и клинически непосредственной причиной смерти (28.07.2013 г. на 165-й день нахождения в стационаре) явились отек-набухание головного мозга и отек легких на фоне грубых метаболических нарушений, обусловленных кахексией в стадии необратимого катаболизма. От аутопсии мать ребенка отказалась.

21 августа, уже после смерти пациентки, из референс-лаборатории (Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии МЗ РФ) пришел ответ, что в посевах крови от 20.03, 08.05, в посевах костного мозга от 20.05.2013 г. ранее выделенные штаммы АМБ идентифицированы как культура *Mycobacterium avium*, которая оказалась устойчива к стрептомицину, изониазиду, этамбутолу, рифампицину, канамицину, офлаксацину, ПАСК, этионамиду, капреомицину и чувствительна к циклосерину. Таким образом, настоящему прецеденту может быть присвоен код по МКБ-10 «B20.0. Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями микобактериальной инфекции».

Данный клинический случай представляет практический интерес со следующих точек зрения.

1. Факторами, оказавшими влияние на исход заболевания, в данном случае следует считать длительный период развития ВИЧ-инфекции в отсутствие своевременной специфической терапии, который сопровождался резким снижением количества *CD4*-лимфоцитов, высоким уровнем вирусной нагрузки, выраженными изменениями гемопоэза и привел к локализации возбудителя МАК в нескольких органах — поражению желудочно-кишечного тракта, развитию менингоэнцефалита смешанного генеза, хроническому поражению легких вирусно-бактериальной этиологии, поражению печени смешанного генеза, вовлечению в процесс разных групп лимфатических узлов. Необходимо отметить, что манифестация ЦМВИ у детей дошкольного возраста (диагностированной у пациентки) обычно проявляется повторными ОРЗ, а это, в свою очередь, является маркером иммуносупрессии, которая является фактором, обуславливающим персистенцию ЦМВ (тем более, что в случае реактивации вируса ЦМВ-специфический *IgM* может присутствовать в слишком малом количестве).

2. Симптомы диссеминированной инфекции, вызванной МАК, обычно неспецифичны; применительно к настоящему клиническому случаю важно подчеркнуть тот факт, что синдром общей интоксикации, анемия, потеря массы тела, диарея, увеличение брюшных лимфоузлов, гепатоспленомегалия могли быть самостоятельно вызваны основным заболеванием, а повышение активности щелочной фосфатазы — также и диагностированной патологией печени. Вместе с тем, показано, что аналоги тимидина (зидовудин, ставудин, ламивудин) у больных ВИЧ-инфекцией сами по себе ингибируют аутофагию гепатоцитов, что приводит к их дисфункции и усилению апоптоза [20].

3. С учетом того, что АМБ распространены повсеместно, наличие МАК в кале, мокроте или жидкости, полученной при бронхоальвеолярном лаваже, требует дополнительной дифференциальной диагностики между простым носительством АМБ на слизистой оболочке и патологией, требующей специфической терапии (считается, что в отсутствие клинической симптоматики подобного лечения начинать не следует [21]). Однако различить свободноживущие, условно-патогенные и патогенные микобактерии лабораторным путем очень сложно.

4. Считается, что многократное выделение одного и того же вида микобактерий в сочетании с ухудшением функции внешнего дыхания свидетельствует о легочной инфекции, но считаться надежным диагностическим признаком не может; в настоящем случае выделение культур АМБ у больной фиксировалось на всем протяжении нахождения в стационаре.

5. Несмотря на рецидивирующее поражение дыхательной системы смешанного генеза, у пациентки было продемонстрировано отсутствие очаговой и инфильтративной патологии, а также изменений диафрагмы и сердца.

6. Даже своевременное назначение рекомендованной в таких случаях противотуберкулезной терапии не привело к положительному результату лечения вследствие низкой биологической реактивности организма пациентки, несмотря на положительный эффект проводимой АРВТ.

7. С другой стороны, во время проведения АРВТ нельзя исключить и развитие так называемой «клеточной устойчивости», которая обусловлена тем, что некоторые антиретровирусные препараты могут индуцировать долгосрочные изменения в *CD4*-лимфоцитах, которые приводят к снижению способности лекарства ингибировать репликацию ВИЧ. Так, отмечено, что монофосфатная форма зидовудина способна ингибировать фермент тимидинкиназу и мешать, тем самым, активации ставудина [22]. Проблема должным образом пока не изучена, однако подобные схемы внутриклеточного взаимодействия могут быть и среди других групп препаратов, что, в ряде случаев, приводит к вирусологической неэффективности и в отсутствие генотипической резистентности ВИЧ.

8. Возможно и развитие нарушения фармакокинетики антиретровирусных препаратов из-за субоптимальных концентраций ингибиторов протеазы в плазме крови у больных с желудочно-кишечными заболеваниями [23], что имело место в рассматриваемом случае. Поэтому необходимо определение концентрации антиретровирусных препаратов в плазме крови для детального фармакологического мониторинга посредством разработки и внедрения коммерческих тест-систем. Кроме того, считается полезным мониторинг сывороточных концентраций применяемых препаратов по причине сложности их лекарственных взаимодействий [24].

Литература

1. Покровский В. В., Юрин О. Г., Кравченко А. В. и др. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией // Эпидем. и инф. бол. 2012. № 6 (Приложение). С. 1–40.
2. Imperiale B., Zumbraga M., Gioffrù A. et al. Disease caused by non-tuberculous mycobacteria: diagnostic procedures and treatment evaluation in the North of Buenos Aires Province // Rev. Argent. Microbiol. 2012. Vol. 44. № 1. P. 3–9.
3. Gordin F. M., Cohn D. L., Sullam P. M. et al. Early manifestations of disseminated Mycobacterium avium complex disease: a prospective evaluation // J. infect. Dis. 1997. Vol. 176. № 1. P. 126–132.
4. Eloutou B. S., Assi C., Doukoure B. et al. Chronic abdominal pain and fever in an Ivoirian woman: Mycobacterium avium-intracellulare duodenitis in an AIDS patient in Abidjan, Cote d'Ivoire // Med. Trop. (Mars). 2009. Vol. 69. № 6. P. 599–602 [Article in French].
5. ВИЧ-инфекция: Информ. бюл. № 36 / В. В. Покровский и др. М.: Федер. науч. метод. центр по профилактике и борьбе со СПИД, 2012.
6. Tanaka E., Amitani R., Niimi A. et al. Yield of computed tomography and bronchoscopy for the diagnosis of Mycobacterium avium complex pulmonary disease // Amer. J. Resp. Crit. Care Med. 1997. Vol. 155. № 6. P. 2041–2046.
7. Phongsamart W., Chokephaibulkit K., Chairasert A. et al. Mycobacterium avium complex in HIV-infected Thai children // J. Med. Ass. Thai. 2002. № 85 (Suppl. 2). P. 682–689.
8. Dhungana G. P., Ghimire P., Sharma S., Rijal B. P. Characterization of mycobacteria in HIV/AIDS patients of Nepal // J. Nepal Med. Ass. 2008. Vol. 169. № 47. P. 18–23.
9. Pham-Huy A., Robinson J. L., Tapiéro B. et al. Current trends in nontuberculous mycobacteria infections in Canadian children: A pediatric investigators collaborative network on infections in Canada (PICNIC) study // Paediat. Child Hlth. 2010. Vol. 15. № 5. P. 276–282.
10. Van Ingen J., Hoefsloot W., Dekhuijzen P. N. et al. The changing pattern of clinical Mycobacterium avium isolations in the Netherlands // Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2010. Vol. 14. № 9. P. 1176–1180.
11. Nakatani S. M., Messias-Reason I. J., Burger M., Cunha C. A. Prevalence of Mycobacterium avium and Mycobacterium tuberculosis in blood cultures of Brazilian AIDS patients after introduction of highly active retroviral therapy // Braz. J. Infect. Dis. 2005. Vol. 9. № 6. P. 459–463.
12. Steenhoff A. P., Wood S. M., Shah S. S., Rutstein R. M. Cutaneous Mycobacterium avium complex infection as a manifestation of the immune reconstitution syndrome in a human immunodeficiency virus-infected child // Pediat. infect. Dis. J. 2007. Vol. 26. № 8. P. 755–757.
13. ВИЧ-инфекция и СПИД: Национальное рук. / Под ред. В. В. Покровского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
14. Nightingale S. D., Byrd L. T., Southern P. M. et al. Incidence of Mycobacterium avium-intracellulare complex bacteremia in HIV-positive patients // J. infect. Dis. 1992. Vol. 165. № 6. P. 1082–1085.
15. Karakousis P. C., Moore R. D., Chaisson R. E. Mycobacterium avium complex in patients with HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy // Lancet infect. Dis. 2004. Vol. 4. № 9. P. 557–565.
16. Shafran S. D., Singer J., Zarowny D.P. et al. A comparison of two regimens for the treatment of Mycobacterium avium complex bacteremia in AIDS: rifabutin, ethambutol, and clarithromycin versus rifampin, ethambutol, clofazimine, and ciprofloxacin // New Engl. J. Med. 1996. Vol. 335. № 6. P. 377–383.
17. Benson C. A., Williams P. L., Currier J. S. et al. A prospective, randomized trial examining the efficacy and safety of clarithromycin in combination with ethambutol, rifabutin, or both for the treatment of disseminated Mycobacterium avium complex disease in persons // Clin. infect. Dis. 2003. Vol. 37. № 9. P. 1234–1243.
18. Uthman M. M., Uthman O. A., Yahaya I. Interventions for the prevention of mycobacterium avium complex in adults and children with HIV // Cochrane Database Syst. Rev. 2013. Vol. 30. № 4. CD007191.
19. Барлетт Дж. Карманный справочник по лечению ВИЧ-инфекции и СПИДа у взрослых. М.: Р. Валент, 2011.
20. Stankov M. V., Panayotova-Dimitrova D., Levecus M. et al. Autophagy inhibition due to thymidine analogues as novel mechanism leading to hepatocyte dysfunction and lipid accumulation // AIDS. 2012. Vol. 26. № 16. P. 1995–2006.
21. Kerbirou L., Ustianowski A., Johnson M. A. et al. HIV type 1-related pulmonary Mycobacterium xenopi infection: a need to treat? // Clin. infect. Dis. 2003. Vol. 37. № 9. P. 1250–1254.
22. Deeks S. G., Hecht F. M., Swanson M. et al. HIV RNA and CD4 cell count response to protease inhibitor therapy in an urban AIDS clinic: response to both initial and salvage therapy // AIDS. 1999. Vol. 13. № 6. P. 35–43.
23. Flexner C. HIV protease inhibitors // New Engl. J. Med. 1998. Vol. 338. № 18. P. 1281–1292.
24. Барлетт Дж., Галлант Дж., Фам П. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. М.: Р. Валент, 2012.

K. N. Dodonov¹, L. V. Okhonskaya¹, I. M. Ulyukin²

¹Federal infectious diseases clinical hospital, Ust-Izhora

²Military Medical Academy named after S. M. Kirov, St. Petersburg

To the problem of the clinical course of *Mycobacterium avium* complex on the background of perinatal HIV-infection

This paper describes a case of *Mycobacterium avium* complex disease (which developed on the background of antiretroviral therapy) in 8-year-old perinatal HIV infected patient. The roles of diagnostic methods in identifying of the disease causes, the complexity of the scheme and the treatment of patients with comorbidity on the background of low biological reactivity are discussed. The patient dynamic monitoring to determine the start of specific therapy and adherence to treatment assignment is highlighted.

Key words: HIV-infection, biological reactivity, *Mycobacterium avium-intracellulare*, antiretroviral therapy, diagnostics