

Автореферат диссертации **Емельянюка Олега Геннадьевича** на соискание
учёной степени кандидата медицинских наук

Емельянюк Олег Геннадьевич

Диагностика и лечение поражений печени у больных туберкулезом легких в
следственном изоляторе

14.01.16

Медицинские науки

Д 001.052.01

Учреждение Российской академии медицинских наук «Центральный научно-
исследовательский институт туберкулёза РАМН» (107564, Москва, Яузская
аллея, д.2)

Тел. 8(495)785-90-05

E-mail: citramn@online.ru

Предполагаемая дата защиты диссертации – 26.10.2010

На правах рукописи

ЕМЕЛЬЯНЮК

Олег Геннадьевич

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ У
БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ В СЛЕДСТВЕННОМ
ИЗОЛЯТОРЕ**

(Клинико-инструментальное исследование)

14.01.16 – фтизиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2010

Диссертация выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научный руководитель –	доктор медицинских наук, профессор Иванов Александр Константинович,
Научный консультант-	доктор медицинских наук, профессор Радченко Валерий Григорьевич
Официальные оппоненты –	доктор медицинских наук, профессор Эргешов Атаджан Эргешович доктор медицинских наук Кононец Александр Семенович
Ведущее учреждение –	ГОУ ВПО « Российский государственный медицинский университет Росздрава»

Защита состоится **26 октября** 2010 года в **13 00** часов на заседании диссертационного Совета Д.001.052.01 при Центральном научно-исследовательском институте туберкулеза РАМН по адресу: 107564, Москва, Яузская аллея., д. 2, тел. 579-25-84).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Центрального научно-исследовательского института туберкулеза РАМН

Автореферат разослан 2010 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета
при ЦНИИТ РАМН,
заслуженный деятель науки,
доктор медицинских наук, профессор

В.А.Фирсова

Введение

Актуальность проблемы. В начале третьего тысячелетия туберкулёз остаётся одной из самых распространённых инфекций в мире. В конце двадцатого столетия эпидемическая ситуация по туберкулезу в большинстве стран мира вновь стала напряженной (WHO, 1994; Karrer W., 2000; Rieder H.L., 2001; Raviglioni M., 2003). При этом предполагается, что туберкулёз останется одним из 10 самых тяжелых заболеваний в мире до 2020 года (Левашов Ю.Н. с соавт., 2006, 2008; Dye C. et al., 2000). Тем не менее, с 2000 по 2006 гг. показатель заболеваемости населения туберкулезом в Санкт-Петербурге снизился на 9,2 % (Левашов Ю.Н. с соавт., 2008).

У большой части больных туберкулёзом исходно имеется поражение печени как вирусное, так и токсическое, которое усиливается негативным влиянием противотуберкулёзных препаратов на печеночные структуры (Елькин А.В. с соав., 1992; Муромцева А.А., 2005; Гусев Д.А., 2006).

В мире зарегистрировано 180 миллионов человек, инфицированных вирусом гепатита С (HCV), и в связи с преимущественно скрытым течением и низкой доступностью противовирусной терапии продолжается стабильный рост их числа (Лобзин Ю.В., 1999, 2003; Антонова Т.В., 2001; Онищенко Г.Г., 2002; Сологуб Т.В., 2002). В четверти случаев результатом гепатита С является цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома, которые, в свою очередь, приводят к летальному исходу (Яковлев А.А., 2002; Алексеева О.П., 2004; Гусев Д.А., 2006). При этом, в мире ежегодно от 25 до 50 млн человек поражаются гепатитом В и умирают от этой инфекции до 2 млн человек (Лобзин Ю.В. с соавт., 2006, 2007; Шахгильдян И.В. с соавт., 2008).

По оценке сотрудников ВОЗ, в 2007 году туберкулезом заболело 1,37 миллиона лиц, инфицированных ВИЧ, и зарегистрировано 456 тыс случаев смерти у больных со смешанной инфекцией. Полученные данные указывают на необходимость раннего выявления, профилактики и лечения туберкулеза у

лиц с ВИЧ-инфекцией и, наоборот, тестирования всех пациентов с туберкулезом на ВИЧ-инфекцию (WHO, 2009).

Взросшие миграционные процессы, наркомания и алкоголизм способствовали ухудшению эпидемической ситуации, как по туберкулезу, так и по вирусным гепатитам (Капков Л.П., 2000; Алексеева Т.В., 2001; Онищенко Г.Г., 2002). В связи с этим, у больных туберкулезом отмечается нарастание случаев смешанного поражения печени (Муромцева А.А., 2005; Нечаев В.В. с соавт., 2003, 2005, 2009). Туберкулез и вирусные гепатиты В и С встречаются в 32,0 %, а туберкулез и вирусный гепатит С в 26,6% (Петренко Т.И. с соавт., 2006, 2008).

Исследования, проводившиеся в пенитенциарных учреждениях Новгородской области, показали, что у 14,0 % осужденных, больных туберкулезом, имеются гепатопатии различной этиологии (Кононец А.С., 2003). В тюремной больнице Санкт-Петербурга у больных туберкулезным плевритом в 2005 году вирусное поражение печени было выявлено у 10,3%, ВИЧ-инфекция и вирусное поражение печени у 56,4% (Владимиров К.Б., 2006). При этом в пенитенциарных учреждениях установлено нарастание числа больных туберкулезом, инфицированных ВИЧ (Владимиров К.Б. с соавт., 2009, Зайцева Е.В., 2009).

Целью работы является оптимизация диагностики и лечения структурных изменений печени у больных туберкулезом легких в условиях следственного изолятора.

Задачи исследования.

1. Определить эпидемическую ситуацию по туберкулезу легких в следственном изоляторе № 1 «Кресты».

2. Установить частоту поражения печени и ВИЧ-инфекции у больных туберкулезом легких среди подследственных лиц, находящихся на лечении в туберкулёзно-лёгочном отделении следственного изолятора.

3. Выявить особенности клинических и лабораторных проявлений туберкулеза легких у подследственных больных с сопутствующими вирусными заболеваниями (гепатиты, ВИЧ-инфекция).

4. Изучить результаты ультразвуковых и морфологических исследований печени у подследственных больных туберкулезом легких, имеющих и не имеющих маркеры вирусных гепатитов и ВИЧ-инфекции.

5. Оценить эффективность действия гепатопротекторного препарата эссливер форте у больных туберкулезом легких с поражением печени и ВИЧ-инфекцией на фоне интенсивного курса противотуберкулезной терапии в условиях следственного изолятора.

Научная новизна. Впервые в условиях следственного изолятора (СИЗО) проведен анализ заболеваемости туберкулезом легких со смешанной инфекцией (хронические вирусные гепатиты и ВИЧ-инфекция).

В сравнительном аспекте изучены клинико-лабораторные показатели больных туберкулезом легких, а также больных с «двойственной» (туберкулез легких и ВИЧ-инфекция, туберкулез легких и ХВГ) и «тройственной» (туберкулез легких, ВИЧ-инфекция и вирусные гепатиты) инфекциями.

Впервые представлены результаты ультразвукового и морфологического исследования печени у больных туберкулезом легких с ВИЧ-инфекцией и хроническими вирусными гепатитами в условиях пенитенциарных учреждений.

Проведенное исследование доказывает положительный эффект гепатопротекторного действия эссенциальных фосфолипидов (препарата эссливер форте) как у больных туберкулезом легких, так и у больных туберкулезом легких, имеющих маркеры ВИЧ и вирусных гепатитов.

Практическая значимость. Результаты исследования позволяют улучшить качество лечебного процесса в условиях пенитенциарной системы

(следственных изоляторов) и повысить эффективность гепатопротекторной терапии у больных, находящихся на лечении в туберкулезно-легочном отделении СИ-1 «Кресты».

Основные положения, выносимые на защиту.

1. В следственном изоляторе определено нарастание числа больных туберкулезом легких с сопутствующими инфекционными заболеваниями, такими как ВИЧ-инфекция и хронические вирусные гепатиты.

2. Инструментальные методы исследования печени (ультразвуковое исследование и пункционная биопсия печени) выявили более выраженные патологические изменения у больных со смешанной инфекцией.

3. Установлено негативное комбинированное влияние ВИЧ и вирусов гепатита на печень у больных туберкулезом легких, определяемое по уровню активности цитолитических ферментов, индексу гистологической активности и формированию фиброза в печени.

4. Применение эссенциальных фосфолипидов оказывает гепатопротекторное действие, как у больных туберкулезом легких, так и у больных туберкулезом легких, инфицированных ВИЧ и вирусными гепатитами, хотя и в меньшей степени.

Реализация результатов работы.

Результаты проведенных исследований внедрены в клиническую практику туберкулезно-легочных отделений ГУФСИН по Санкт-Петербургу и Ленинградской области Минюст России, а также в учебный процесс кафедр фтизиопульмонологии, инфекционных и внутренних болезней. Опубликованы методические рекомендации и информационное письмо.

Апробация работы.

По теме диссертации опубликовано 3 статьи в рецензируемых журналах. Основные положения работы обсуждены на отчетных научно-практических конференциях сотрудников СПбГМА им. И.И. Мечникова (24

апреля 2008 и 29 апреля 2009), заседания научно-практического общества фтизиатров Санкт-Петербурга, 13-й гастроэнтерологической конференции (2009), 11-м Международном Славяно-Балтийском форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2009», а также на «Форуме Кох – Мечников» (Новосибирск, 2009), научно-практической конференции молодых ученых, посвященной Всемирному дню борьбы с туберкулезом «Новые технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей» (Москва 2010).

Структура и объём диссертации. Диссертация изложена на 158 страницах машинописного текста, состоит из списка сокращений, введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы (109 отечественных и 89 иностранных источников), документирована 29 таблицами и 21 рисунком.

Материалы и методы исследования.

Работа выполнена на базе туберкулезно-легочного отделения СИ-1 «Кресты». Проведен анализ эпидемической ситуации в следственном изоляторе за пять лет (2004-2008 гг.). Обследовано 158 больных туберкулезом органов дыхания. Все пациенты – мужчины, средний возраст которых составил $32,8 \pm 0,52$ года.

В зависимости от сопутствующих инфекционных заболеваний все больные туберкулезом были разделены на четыре подгруппы: в первую подгруппу (ПГ1) вошли 36 (22,8 %) больных только туберкулезом легких, вторую подгруппу (ПГ2) сформировали 16 (10,2 %) больных туберкулезом легких и ВИЧ-инфекцией, третья подгруппа (ПГ3) включала 56 (35,4 %) больных туберкулезом легких и хроническими вирусными гепатитами (ХВГ), четвертая подгруппа (ПГ4) состояла из 50 (31,6 %) больных туберкулезом легких, ВИЧ-инфекцией и вирусными гепатитами.

Кроме клинических, лабораторных и рентгенологических исследований всем больным было проведено ультразвуковое исследование брюшной полости и почек, а у 28 из них, с их информированного согласия, произведена пункционная биопсия печени.

На фоне противотуберкулезной терапии 121 подследственный больной туберкулезом легких, в том числе со смешанной вирусной инфекцией, в течение четырех месяцев получал эсливер форте (основная группа). В то же время 37 таких же больных получали стандартную терапию.

Статистический анализ полученных материалов проведен с помощью программы SPSS for Windows. Критерием статистической достоверности считалась общепринятая в медицине величина p . Статистический анализ заключался в вычислении среднего арифметического (M), его среднеквадратичного отклонения (σ), а также стандартной ошибки средней (m).

Результаты исследования .

Данные статистики указывают на общее снижение показателя заболеваемости туберкулезом легких в следственном изоляторе в течение пяти лет с 838 на 100 тыс. подследственных (2004 г.) до 661 на 100 тыс. подследственных (2008 г.). В то же время, проведенные эпидемиологические исследования в следственном изоляторе № 1 «Кресты» показали, что в последние годы (5 лет) происходит нарастание доли больных туберкулезом легких, инфицированных ВИЧ. Причем это увеличение, в основном, происходит среди впервые выявленных больных туберкулезом легких, выявленных как при поступлении в следственный изолятор с 8,7% (2004 г.) до 29,6% (2008 г.), так и заболевших туберкулезом легких в следственном изоляторе с 9,0 % (2004 г.) до 56,3 % (2008 г.).

В результате обследования подследственных больных туберкулезом легких установлено, что они чаще имели туберкулез легких с малым распространением, так как были выявлены при профилактической флюорографии грудной клетки.

При этом у большинства (77,1%) подследственных больных туберкулезом легких имели место сопутствующие вирусные заболевания, такие как ВИЧ-инфекция (41,7%) и хронические вирусные гепатиты (67,0%).

Для решения поставленных задач обследовано 158 больных туберкулезом легких в стационаре следственного изолятора в 2008-2009 годах.

В зависимости от сочетания туберкулеза легких с другими инфекциями все больные были поделены на четыре подгруппы: в ПГ1 вошли 36 (22,8 %) больных туберкулезом легких, ПГ2 сформировали 16 (10,2 %) больных туберкулезом легких и ВИЧ-инфекцией, ПГ3 включала 56 (35,4 %) больных туберкулезом легких и хроническими вирусными гепатитами (ХВГ), ПГ4 состояла из 50 (31,6 %) больных «тройственной» инфекцией, когда у пациентов одновременно был туберкулез легких, ВИЧ-инфекция и вирусные гепатиты (Рис.1).

Обратили внимание, что в двух подгруппах больных, в которых сосредоточены пациенты ВИЧ-инфекцией (ПГ2 и ПГ4), при госпитализации интоксикационный синдром имел наибольшую выраженность, но на фоне лечения симптомы интоксикации исчезали несколько быстрее, чем в подгруппах ВИЧ-негативных больных. При этом ВИЧ-позитивные больные туберкулезом легких чаще отмечали сухой кашель, причиной которого, по-видимому, являлось раздражение бронхиальной стенки пораженными туберкулезом лимфатическими узлами, что свойственно для больных туберкулезом, инфицированных ВИЧ.

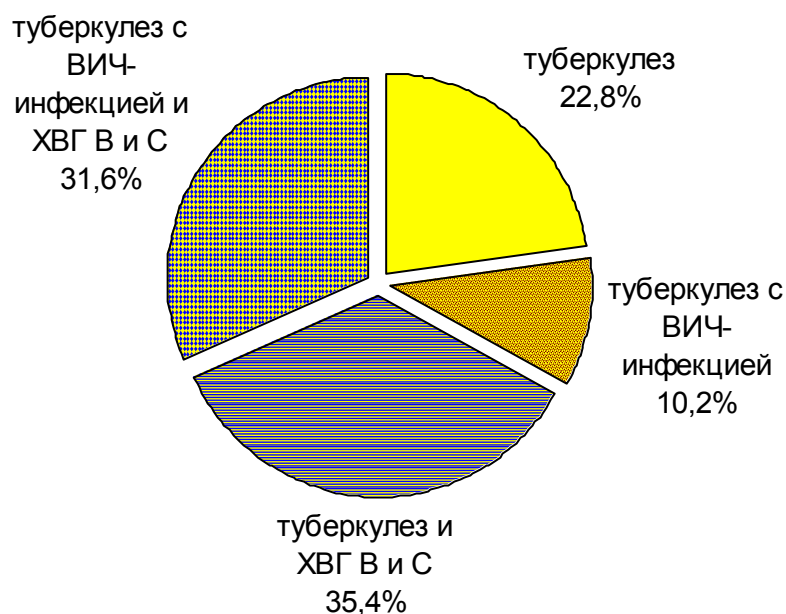


Рис.1. Больные с моно- и смешанной инфекцией.

У больных туберкулезом легких, инфицированных ВИЧ (ПГ2 и ПГ4), более часто определяли изменения во внутригрудных лимфатических узлах и чаще регистрировали воспалительную реакцию плевры. Тем не менее, сравнивая больных ПГ2 и П4 между собой, отметили более частое выявление туберкулеза ВГЛУ (14,0 % против 6,3 %) у больных с «тройственной» инфекцией (ПГ4). В то же время диссеминированный туберкулез у больных туберкулезом легких и ВИЧ-инфекцией (ПГ2) встречали чаще (37,5 %), чем у больных «тройственной» (ПГ4) инфекцией (14,0 %), почти в 2,5 раза чаще. Локальные формы туберкулеза легких (очаговый и инфильтративный) регистрировали у больных этих подгрупп почти с одной частотой, соответственно 56,2 % и 65,0 %. При этом у больных туберкулезом органов дыхания без сопутствующих инфекций (ПГ1) в 2-3 раза чаще, чем у больных других подгрупп (ПГ2,ПГ3,ПГ4), встречали очаговый туберкулез легких.

Диссеминированный туберкулез легких определялся чаще у больных, инфицированных ВИЧ (37,5 %), и у больных, инфицированных вирусами гепатитов (39,3%), то есть у больных с «двойственной» инфекцией, в то

время как у больных с «тройственной» инфекцией таких больных было только 14,0%, в 2,5 раза меньше.

Необходимо подчеркнуть, что полости деструкции у больных туберкулезом легких (ПГ1) формировались чаще (50,0 %), чем у больных с ВИЧ-инфекцией (ПГ2 – 31,2%, ПГ4 – 44,0%). При этом выделение МБТ у больных с «тройственной» (ПГ4) инфекцией было зарегистрировано в 1,3 раза чаще (20,0 % против 13,7 %), чем у больных туберкулезом легких без сопутствующих вирусных инфекций (ПГ1). Выделение МБТ с мокротой у больных «тройственной» инфекцией (ПГ4) оказалось более частым и в сравнении с другими подгруппами. При сравнении подгрупп больных, инфицированных ВИЧ (ПГ2 и ПГ4), чаще регистрировали фазу распада у больных ПГ4 (44,0 %), чем у больных ПГ2 (31,2 %). Выделение МБТ также было более выраженным у больных ПГ4 (20,0 %), чем у больных ПГ2 (14,2 %).

При этом важно отметить более частое выделение МБТ у больных с «тройственной» инфекцией (ПГ4) по сравнению с больными туберкулезом легких, инфицированных вирусами гепатитов (20,0 % против 12,5 %).

Таким образом, установлено, что у больных туберкулезом легких, инфицированных ВИЧ (ПГ2 и ПГ4), более часто обнаруживаются изменения во внутригрудных лимфатических узлах и чаще регистрируется реакция плевры. У больных с «тройственной» инфекцией чаще были выявлены МБТ, хотя распад легочной ткани определяли чаще у больных туберкулезом легких без ВГ и ВИЧ.

При сравнении соотношения (коэффициента) частоты выделения МБТ к выявленным деструктивным изменениям в легочной ткани (0,27; 0,45; 0,33 и 0,45) отмечено, что у больных туберкулезом легких, имеющих ВИЧ-инфекцию (ПГ2 и ПГ4), это соотношение самое высокое и превышает другие подгруппы почти в 1,5 раза.

Исследование клинических параметров крови выявило значительные колебания уровня гемоглобина и некоторые изменения средней СОЭ, в то время как количество лейкоцитов оказалось наиболее стабильным.

Исследование биохимических параметров в крови, характеризующих состояние печени, выявило значительно больше отличий между подгруппами как при поступлении в стационар, так и при динамическом наблюдении.

Можно отметить относительно благополучную исходную картину по уровню билирубина в крови во всех подгруппах. Даже применение противотуберкулезных препаратов не особенно изменило этого показателя в течение первых 2 мес терапии. К концу 3 мес лечения выявлено выраженное и достоверное ($p < 0,05$) увеличение среднего содержания билирубина у больных туберкулезом легких, имеющих маркеры вирусных гепатитов (ПГ3). Важно отметить, что у больных «тройственной» инфекцией (ПГ4), так же имеющих вирусные гепатиты, не произошло изменений в уровне средних показателей общего билирубина.

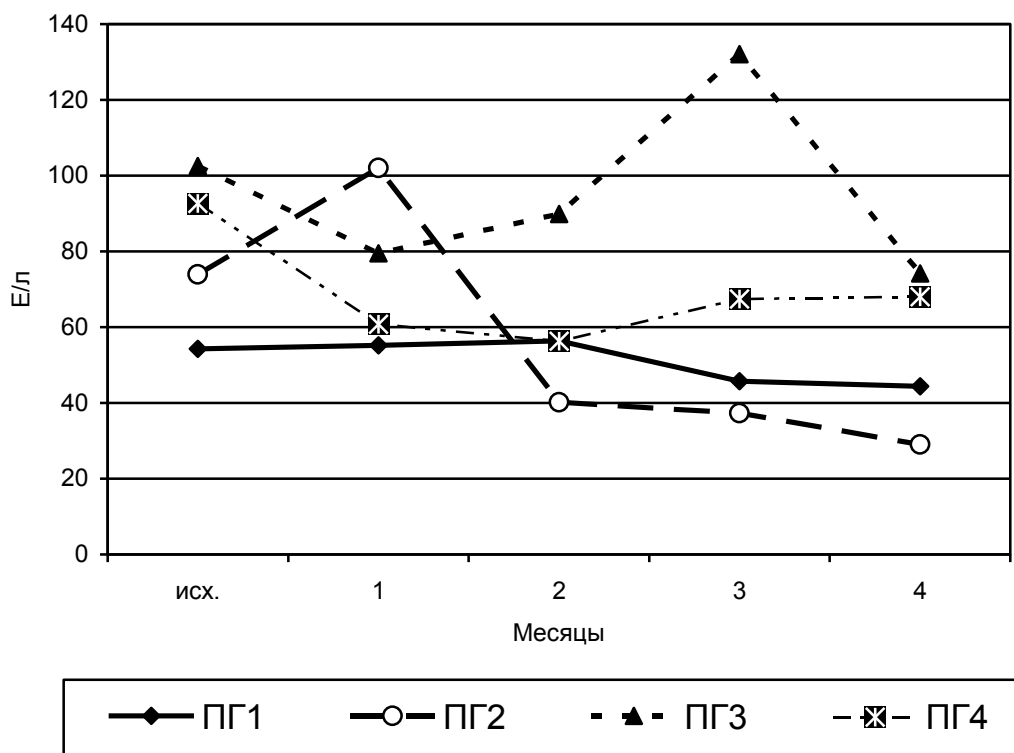


Рис. 2. Средние показатели активности АЛТ у больных четырех подгрупп при поступлении в стационар и на фоне лечения.

Обращает внимание различие в средней активности АлАТ между больными ПГ3 и ПГ4, она значительно меньше у больных «тройственной» инфекцией в связи с конкурентным влиянием вирусов гепатита и ВИЧ на гепатоцит (Рис.2).

Важно отметить, что у больных туберкулезом легких, инфицированных ВИЧ (ПГ2), на первом этапе лечения уровень активности АлАТ повысился, но затем имел резкое снижение и к концу 2 мес лечения пришел к норме ($p < 0,001$).

Подгруппы больных с «двойственной» и «тройственной» инфекцией уже исходно имели значительное повышение активности АсАТ. У больных туберкулезом легких, инфицированных ВИЧ (ПГ2), был исходно высоким, но на фоне комплексной терапии произошло его повышение на 25 %, а затем существенное снижение и нормализация. В то же время больные, имеющие вирусные гепатиты (ПГ3 и ПГ4), на фоне лечения имели значительные колебание показателей активности АсАТ, оставаясь повышенными в 2-3 раза выше нормативных показателей.

У больных «тройственной» инфекцией (ПГ4) содержание гамма-глобулина оказалось значительно выше, чем у больных других групп, что указывает на более высокое содержание иммунных комплексов в крови.

Ультразвуковое исследование печени выявили повышение плотности (эхогенность) печеночной паренхимы у большинства больных во всех группах от 87,5 % (ПГ 3) до 98,0 % (ПГ4).

Очаговые изменения в печени наиболее часто встречались у больных с «тройственной» инфекцией (ПГ4), эти изменения были у каждого пятого пациента (22,6 %).

Интересным оказались результаты исследований внутripеченочных сосудов. Так, утолщение стенок внутripеченочных сосудов вполне закономерно согласуется с уменьшением их просвета (два показателя). Изменения указанных сосудов оказались более выраженными у больных

туберкулезом легких (ПГ1) без сопутствующих инфекционных заболеваний (78,8 % / 72,7 %) и у больных «тройственной» (ПГ4) инфекцией (77,4 % / 69,4 %), в то время как у больных с «двойственной» инфекцией (ПГ2 и ПГ3) эти показатели встречались значительно реже, соответственно в 57,1 % / 57,1 % и 59,0 % / 53,6 % ($p < 0,05$).

Лимфатические узлы в воротах печени оказались увеличенными преимущественно у больных «тройственной» (ПГ4) инфекцией, то есть почти у каждого десятого больного, что достоверно чаще, чем в других группах ($p < 0,001$).

Среди больных туберкулезом легких (ПГ1) увеличение селезенки обнаружено у одной трети (36,4 %) пациентов. У больных туберкулезом легких, имеющих маркеры вирусных гепатитов (ПГ3), увеличение селезенки зарегистрировано более чем у половины (57,1%) пациентов. В подгруппах больных туберкулезом легких, инфицированных ВИЧ (ПГ2 и ПГ4), этот показатель оказался значительно выше (71,4 % и 68,0 %, соответственно), что свидетельствует о компенсаторном увеличении селезенки, связанной с иммунодепрессией у этой части больных.

При двойном гистологическом исследовании 23 биоптатов печени в 91,3% случаях определили паренхиматозную зернистость, связанную с белковой дистрофией. В 9% случаев отметили сочетание зернистой белковой дистрофии с жировой дистрофией печени. Фиброзные изменения отметили в 95,6% случаев. При этом преимущественно определили перипортальный фиброз, который характеризовался образованием фиброзной ткани (коллагеновые волокна) вокруг портальных сосудов. Цирроз печени установлен только в 4,4 % случаев, который характеризовался изменением архитектоники печени с формированием ложных долек. Определялась также лимфоидная инфильтрация вокруг портальных сосудов в 82,6 %.

Наибольший индекс гистологической активности ИГА оказался в подгруппах больных туберкулезом легких с ХВГ (ПГ3 и ПГ4)) и он соответствовал выраженной степени активности.

Степень фиброза печени наиболее выраженной была также в подгруппе больных туберкулезом легких, имеющих маркеры вирусных гепатитов (ПГ3 и ПГ4). В других подгруппах она соответствовала умеренной степени фиброза.

Из всех биопсий печени наиболее часто встречался умеренный показатель ИГА (56,5 %), слабо выраженный ИГА был в 26,0 % случаях, а выраженная гистологическая активность составила только 17,5 % случаев.

С целью определения степени фиброза и тяжести течения хронического гепатита пользовались методикой V. Desmet и соавт. (1994). Из всех гистологических исследований (23 биопсии) наиболее часто встречалась умеренная форма фиброза (56,5%) и слабая степень фиброза (26%). Тяжелая степени фиброза печени обнаружена только в 13 % случаев, а цирроз определили у 4,5 % больных.

Фиброз F1 в подгруппе больных туберкулезом легких (ПГ1) и туберкулезом легких, инфицированных ВИЧ (ПГ2), встречался в 33,3 % случаях, в 25 % случаев у больных с «тройственной» инфекцией (ПГ4) и у 20 % больных туберкулезом легких с хроническими вирусными гепатитами (ПГ3). Фиброз умеренной степени F2 чаще встречали в подгруппе больных, имеющих «тройственную» (ПГ4) инфекцию (66,7 %), в подгруппе ПГ1+ПГ2 (ТБ и ТБ+ВИЧ-инфекция) несколько реже (50 %) и у больных ПГ3 (ТБ+ХВГ) только у 40 % пациентов. В то же время тяжелая степень фиброза (F3) определяли у больных с «двойственной» (ПГ3) инфекцией (40%) и в объединенной подгруппе (16,7 %), а в подгруппе с «тройственной» инфекцией (ПГ4) данные изменения не определялись. Цирроз печени (F4) был зафиксирован только у больных ПГ4 с «тройственной» инфекцией (8,3%).

Таким образом, отмечается усиление воздействия на печень при сочетанном вирусном поражении (гепатиты и ВИЧ) в виде формирования фиброза (ПГ3 и ПГ4).

При сопоставлении уровня активности трансаминаз у больных, которым проведена биопсия печени, установлено, что при поступлении в стационар наиболее высокий средний показатель активности АлАТ определен в ПГ3 (ТБ+ХВГ) и равен $120,4 \pm 21,20$ Е/л. В 1,5 раза меньше, но выше нормы, оказалась активность АлАТ у больных с «тройственной» (ПГ4) инфекцией ($82,7 \pm 12,50$ Е/л). Это подгруппы больных, у которых определены маркеры вирусных гепатитов. В подгруппах 1+2 (ТБ и ТБ+ВИЧ-инфекция) активность АлАТ в пределах нормы и равна $48,1 \pm 5,46$ Е/л, что достоверно меньше, чем у больных ПГ3 ($p < 0,01$) и ПГ4 ($p < 0,05$).

Таблица 1.

Средние показатели результатов биохимических исследований крови больных туберкулезом легких, прошедших гистологическое исследование печени

Группы больных	N	Уровень билирубина общего (мкмоль/л)	Уровень активности АлАТ (Е/л)	Уровень активности АсАТ (Е/л)	Тимоловая проба (ед./SH)
Всего в том числе:	23	$13,4 \pm 1,10$	$81,9 \pm 12,20$	$56,7 \pm 8,62$	$6,2 \pm 0,93$
ПГ1+ПГ2 (ТБ и ТБ+ВИЧ-инфекция)	6	$13,8 \pm 6,03$	$48,1 \pm 5,46$ ^{2**, 3*}	$39,8 \pm 6,12$	$1,8 \pm 0,85$ ^{3***}
ПГ3 (ТБ+ХВГ)	5	$14,1 \pm 4,30$	$120,4 \pm 21,20$ ^{1**}	$50,0 \pm 8,70$	$6,2 \pm 2,30$
ПГ4 (ТБ+ХВГ + ВИЧ-инфекция)	12	$13,0 \pm 1,29$	$82,7 \pm 12,50$ ^{1*}	$69,0 \pm 14,60$	$8,5 \pm 1,32$ ^{1***}

Уровень активности АсАТ наиболее высоким оказался у больных «тройственной» ПГ4 инфекцией ($69,0 \pm 14,60$ Е/л), что более чем в 1,5 раза выше нормы. У больных ПГ3 (ТБ+ХВГ) активность АсАТ была несколько

ниже ($50,0 \pm 8,7$ Е/л), но тем не менее она все же превышала нормативные показатели. Только у больных без маркеров ВГ (ПГ1+ПГ2) уровень активности АсАТ был в пределах нормы.

Тимоловые пробы также оказались достоверно выше у больных туберкулезом, имеющих вирусы гепатитов. Причем у больных ПГ4 («тройственная» инфекция) они были несколько выше, чем у больных ПГ3 (ТБ+ХВГ). Данные отображены в таблице 1.

С целью оценки эффективности применения эссенциальных фосфолипидов (эссенциале форте) больные разделены на две группы: основную группу, которым в комплексной терапии использовали эсливер форте, и группу сравнения. Группы исходно были идентичными, и сравнительный анализ проводился в динамике на фоне применения противотуберкулезных препаратов.

Сравнение больных ОГ с больными ГС не выявило различий между ними по исходным данным.

У больных туберкулезом легких, поступающих на стационарное лечение, выявлялся туберкулез легких на ранних стадиях, и поэтому доля предъявляемых жалоб была не велика.

Сравнивая среднее количество лейкоцитов в периферической крови, удалось установить, что среднее количество лейкоцитов у больных ГС было достоверно меньше, чем у больных ОГ ($p < 0,001$). На фоне лечения показатели у больных в ГС выше ($6,7 \pm 1,06 \times 10^9/\text{л}$) чем у больных ОГ ($6,0 \pm 0,35 \times 10^9/\text{л}$) ($p < 0,05$).

Динамическое наблюдение за показателем СОЭ выявило его снижение в обеих группах: у больных ГС показатель СОЭ уменьшился почти в 2 раза, а у больных ОГ в 1,5 раза.

При поступлении в стационар средние показатели активности АлАТ у больных ОГ ($76,7 \pm 13,62$ Е/л) и у больных ГС ($86,0 \pm 27,3$ Е/л) были идентичны, но были выше нормативных на 15–20%. У больных ОГ на фоне приема эсливера форте к концу 2 мес лечения уменьшилась активность

АлАТ, в то время как у больных ГС определено значительное увеличение активности АлАТ, различия между группами достоверны ($p < 0,05$). Далее различия сохранились. Такие же изменения отмечены по уровню активности АсАТ.

Уровень содержания в крови альфа-2 глобулина и гамма-глобулинов у больных в обеих группах исходно был практически равным. На фоне лечения к 4 месяцу отмечается увеличение обоих показателей у больных ОГ, что на 6 % больше, чем у больных ГС ($p < 0,05$). Это может свидетельствовать о том, что гуморальный иммунитет у больных ОГ становится выше, чем у пациентов ГС. У больных на фоне приема противотуберкулезной терапии и гепатопротекторного препарата эсливер форте токсическое влияния достоверно реже по сравнению с больными группы сравнения. Даже спектр белковых фракций у больных ОГ оказался лучше на фоне длительного применения эсливер форте.

Таким образом, проведенные исследования демонстрируют положительный эффект, который оказывает гепатопротекторный препарат эсливер форте у больных туберкулезом легких на фоне приема противотуберкулезных препаратов, даже при наличии маркеров вирусов гепатита и ВИЧ.

Выводы

1. Среди подследственных лиц, находящихся в следственном изоляторе №1 «Кресты» в течение пяти лет увеличилась доля больных туберкулезом легких, инфицированных ВИЧ. Среди впервые выявленных больных туберкулезом при профилактическом обследовании арестованных лиц с 8,7 % (2004) до 29,6 % (2008), среди больных туберкулезно-легочного отделения с 17,7 % (2004 г.) до 42,0 % (2008 г.)

2. В туберкулезно- легочном отделении стационара следственного изолятора преобладали больные туберкулезом легких со смешанной инфекцией (77,2%): туберкулез легких и вирусные гепатиты (35,4%), туберкулез легких и ВИЧ-инфекция (10,2%), туберкулез легких с ВИЧ инфекцией и вирусными гепатитами (31,6%).

С моноинфекцией (туберкулез легких) всего состояло в отделении больных (22,8%).

3. Ультразвуковые исследования брюшной полости у больных туберкулезом легких с ВИЧ-инфекцией и хроническими вирусными гепатитами в 1,6 раза чаще выявили очаговые изменения в паренхиме печени (22,6%), чем у больных с туберкулезом легких в других группах (14,2%).

Увеличение селезенки так же достоверно чаще выявлялось у больных туберкулезом легких с ВИЧ-инфекцией и хроническими вирусными гепатитами (68,0%) чем у больных туберкулезом легких (36,4%).

Увеличение группы лимфатических узлов в воротах печени чаще определялось у больных туберкулезом легких с ВИЧ-инфекцией и хроническими вирусными гепатитами (9,7%) чем у больных туберкулезом легких с хроническими вирусными гепатитами (1,6%).

4. Прижизненные морфологические исследования печени определили во всех случаях фиброз печени, так слабая степень фиброза определена (F1)-26%, умеренная степень фиброза (F2)-56,5%, тяжелая степень фиброза и цирроз (F3,F4) определен у 17,5%. Доля тяжелой степени фиброза (F3) была

наиболее выражена у больных туберкулезом легких с хроническими вирусными гепатитами (40%) больше чем у больных туберкулезом легких и у больных туберкулезом легких с ВИЧ-инфекцией (16,7%). Цирроз печени (F4) определялся только у больных туберкулезом легких одновременно инфицированных ВИЧ и вирусами гепатитов (8,3%).

Выраженный индекс гистологической активности (ИГА 13-18) определялся чаще у больных туберкулезом легких с хроническими вирусными гепатитами (40 %) чем у больных туберкулезом легких с ВИЧ-инфекцией и хроническими вирусными гепатитами (16,6%).

5. Определение уровня протеолитического фермента (АлАТ) установило выраженное проявление показателя у больных туберкулезом легких в сочетании с хроническим вирусным гепатитом (в 1,5 раза или на 150 %) больше чем у больных с туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией и хроническим вирусным гепатитом, что предполагает конкурирующее воздействие вирусов гепатитов и ВИЧ-инфекции на гепатоциты.

6. Применение гепатопротекторного препарата (эссливер форте) на фоне противотуберкулезной терапии у больных туберкулезом легких с различными вирусными поражениями печени снижает уровень активности протеолитических ферментов через 4 месяца лечения: АлАТ на 42,3 % , а уровень активности АсАТ на 75,6 % и повышает уровень гамма- глобулина на 28,4%.

Практические рекомендации

1. Всем больным туберкулезом легких, поступившим в туберкулезное отделение следственного изолятора, рекомендовано исследовать кровь не только на ВИЧ, но и на вирусные гепатиты, а также проводить динамическое наблюдение активности цитолитических ферментов.

2. Всем больным туберкулезного отделения следственного изолятора, учитывая увеличение больных с поражением печени, необходимо использование УЗИ брюшной полости для оценки состояния печени и

своевременной диагностики сопутствующих патологических изменений в других органах.

3. Учитывая увеличение числа больных туберкулезом легких с различными вариантами смешанной инфекции, целесообразно более широкое применение гепатопротекторных препаратов.

Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Емельянюк О.Г. Клинические и эпидемиологические особенности туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией в пенитенциарных учреждениях Санкт-Петербурга / Е.В. Зайцева, О.Г. Емельянюк, А.К. Иванов, В.В. Нечаев // Вестник Российской военно-медицинской Академии. – 2008. – №2(22). – С. 399-400.

2. Емельянюк О.Г. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных больных в пенитенциарных учреждениях / Е.В. Зайцева, К.Б. Владимиров, А.К. Иванов, О.Г. Емельянюк // Вестник Российской военно-медицинской Академии. – 2009. – №1(25). – С. 373.

3. Емельянюк О.Г. ВИЧ и вирусные гепатиты у больных туберкулезом легких в специализированном отделении СИЗО №1 «Кресты» / О.Г. Емельянюк, А.К. Иванов, Е.К. Венедиктова // Вестник Российской военно-медицинской Академии. – 2009. – №1(25). – С. 417.

4. Емельянюк О.Г. Некоторые особенности туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных в пенитенциарных учреждениях / Е.В. Зайцева, О.Г. Емельянюк, А.К. Иванов, В.Г. Радченко // Всерос. Науч. конф. «Проблемы современной эпидемиологии. Перспективные средства и методы лабораторной диагностики и профилактики актуальных инфекций» – СПб., 2009. – с.186.

5. Емельянюк О.Г. Заболевания печени у больных туберкулезом и гепатопротективная терапия / А.К. Иванов, С.Д. Суханов, О.Г. Емельянюк // Материалы 8-й российско-германской научно-практической конференции

«Инновации в медицине. Социально-значимые инфекции» – Новосибирск, 2009. – с.198.

6. Емельянюк О.Г. Туберкулез и микст-инфекционные заболевания в пенитенциарных учреждениях Санкт-Петербурга/ А.К. Иванов, О.Г. Емельянюк, Е.В.Зайцева, К.Б.Владимиров // Материалы 8-й российско-германской научно-практической конференции «Инновации в медицине. Социально-значимые инфекции» – Новосибирск, 2009. – с.197.

7. Емельянюк О.Г. Результаты гистологического исследования биоптатов печени больных туберкулезом в следственном изоляторе /О.Г. Емельянюк, А.К.Иванов, Е.В.Зайцева, Е.К. Венедиктова // Материалы научно-практической конференции молодых ученых, посвященной Всемирному дню борьбы с туберкулезом «Новые технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей»- Москва, 2010- с 42.

8. Емельянюк О.Г. Особенности туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных в пенитенциарных учреждениях / Е.В. Зайцева, А.К. Иванов, О.Г. Емельянюк, Е.К. Венедиктова // Материалы научно-практической конференции молодых ученых, посвященной Всемирному дню борьбы с туберкулезом «Новые технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей»- Москва, 2010- с 50.

СПИСОК ПРИНЯТЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ГС – группа сравнения

ИК – исправительная колония

МБТ – микобактерия туберкулеза

МВД – Министерство внутренних дел

МЗСР – Минздравсоцразвития

МЛС- места лишения свободы

МЮ – Министерство юстиции
ОГ – группа больных туберкулезом
СИ – следственный изолятор
ПТТ – противотуберкулезная терапия
СИ-1 – следственный изолятор № 1 «Кресты»
ТБ – туберкулез
УЗИ – ультразвуковое исследование
УИС – уголовно- исполнительная система
ФКТ – фиброзно-кавернозный туберкулез
ФСИН – Федеральная служба исполнения наказаний
ХВГ – хронический вирусный гепатит
ХВГС – хронический вирусный гепатит С
ХВГВ – хронический вирусный гепатит В
ХВГ С+В – хронический вирусный гепатит С и В
Н – изониазид
HBsAg – поверхностный антиген вируса гепатита В
НСV – вирус гепатита С
R – рифампицин
S – стрептомицин