

УДК 616.24-002.5:616.9

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ИНФИЛЬТРАТИВНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ, СТРАДАЮЩИХ НР-АССОЦИИРОВАННОЙ И НР-НЕГАТИВНОЙ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ**Е.С. Скворцова, А.М. Осадчук, Е.А. Бородулина,**
ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет»*Осадчук Алексей Михайлович – e-mail: maxlife2004@mail.ru*

Частота выявления язвенной болезни (ЯБ) у ВИЧ-инфицированных, страдающих инфильтративным туберкулезом легких (ТЛ), не менее чем в 2 раза превышает распространенность ЯБ в популяции. При этом обнаруживается значительно более редкая ассоциация ЯБ с НР, выявляющаяся у 58,7% ВИЧ-инфицированных пациентов с инфильтративным ТЛ. У пациентов с инфильтративным ТЛ в сочетании с ВИЧ-инфекцией и НР-негативной ЯБ отмечается наиболее неблагоприятная динамика заболеваний, выражающаяся в прогрессировании инфильтративного ТЛ (47,4% случаев) с расширением полостей распада, образованием туберкулем и каверн и максимальными сроками химиотерапии (10,54±0,62 месяца). При этом в течение 12 месяцев динамического наблюдения у 78,9% больных наблюдается рецидив НР-негативной ЯБ.

Ключевые слова: язвенная болезнь, туберкулез легких, ВИЧ-инфекция.

Detection rate of peptic ulcer disease in HIV-infected persons suffering from infiltrative pulmonary tuberculosis (PT), not less than 2 times the prevalence of peptic ulcer disease (PUD) in a population. This is much more rare association of PUD with HP, 58,7% have displayed while HIV-infected patients with infiltrative TL. In patients with infiltrative TL in combination with HIV infection and HP-negative ulcer disease is the most negative adverse conditions in terms of the progression of infiltrative TL (47,4%) with an extension of cavities collapse, education tuberculem and the cavern and maximum periods of chemotherapy (10,54 ± 0.62). During 12 months of follow-up with 78,9% of patients experiencing relapse HP-negative PUD.

Key words: peptic ulcer, pulmonary tuberculosis, HIV-infection.

Язвенная болезнь – одно из наиболее распространенных заболеваний внутренних органов. Язвенной болезнью (ЯБ) страдает 6–10% населения различных стран. Наибольшее значение в развитии язвенной болезни принадлежит *Helicobacter pylori* (НР). При этом более 80% язв желудка и 95% язв двенадцатиперстной кишки являются хеликобактер-ассоциированными. Показано, что у пациентов, страдающих туберкулезом легких (ТЛ), частота выявления ЯБ значительно превышает среднюю частоту встречаемости ЯБ в популяции. У пациентов с ЯБ определяются нейрорегуляторные расстройства с нарушением обменных процессов, создающих фон для заболевания ТЛ. Предрасполагающими факторами язвообразования у больных ТЛ являются нарушение кровообращения в желудке и двенадцатиперстной кишке, развивающаяся тканевая гипоксия и гиперкапния, снижение регенеративной способности слизистой оболочки, дефицит местного иммунитета, прием токсических препаратов, нарушение иммунного гомеостаза [1]. Сочетание ТЛ и ЯБ создает существенные трудности в химиотерапии туберкулеза, что определяется, главным образом, плохой переносимостью назначаемых препаратов.

Еще одной важной проблемой является частое сочетание ТЛ, ВИЧ-инфекции и ЯБ, являющихся взаимоотягощающими заболеваниями. Частота выявления ЯБ у ВИЧ-инфицированных превышает 10% [2]. Считается, что у ВИЧ-инфицированных, страдающих ТЛ, частота развития ЯБ значительно превышает таковую в популяции [3, 4, 5]. Этиология и патогенез ЯБ у больных с инфильтративным ТЛ и ВИЧ-инфекцией остаются недостаточно изученными. Обсуждается роль различных факторов в формировании ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов с ТЛ и ВИЧ-инфекцией. При этом степень участия НР в качестве этиологического фактора ЯБ у больных с ТЛ и ВИЧ-инфекцией практически не изучена. Не известно влияние антихеликобактерной терапии на течение сочетанной патологии: ЯБ, инфильтративной формы ТЛ и ВИЧ-инфекции [6].

Цель исследования: оценить эффективность антихеликобактерной терапии у пациентов с ЯБ в сочетании с инфильтративным ТЛ и ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы

Обследовано 368 пациентов с инфильтративным ТЛ, находящихся на лечении в областной туберкулезной боль-

нице в 2010–2012 годах, предъявляющих жалобы диспепсического характера. Среди обследованных было 233 (63,3%) ВИЧ-инфицированных больных, 145 (36,7) без ВИЧ-инфекции. У 159 (68,2%) ВИЧ-инфекция была выявлена ранее и пациенты состояли на учете в СПИД-центре, у 74 (31,8%) ВИЧ-инфекция выявлена одновременно с ТЛ. Все обследованные пациенты с ТЛ периодически испытывали жалобы диспепсического характера, что послужило основанием для их консультации гастроэнтерологом. Среди ВИЧ-негативных пациентов с инфильтративным ТЛ у 29 (21,5%) больных при фиброгастродуоденоскопии диагностировалась ЯБ желудка или ЯБ двенадцатиперстной кишки. При этом у 18 (62,1%) пациентов определялась ассоциация язвенной болезни с НР. Среди пациентов с инфильтративным ТЛ в сочетании с ВИЧ-инфекцией, предъявляющих жалобы диспепсического характера, ЯБ желудка или ЯБ двенадцатиперстной кишки выявлена у 46 (19,7%) пациентов, при этом у 27 (58,7%) ЯБ ассоциировалась с НР.

Всем пациентам проводилось противотуберкулезное лечение в соответствии с существующими стандартами. 103 (44,2%) ВИЧ-инфицированных пациента получали антиретровирусную терапию. У больных с ЯБ, ассоциированной с НР, рекомендовалось проведение эрадикационной терапии. Контрольную группу составили пациенты с ЯБ желудка и ЯБ двенадцатиперстной кишки. Для оценки эффективности проводимой терапии, в соответствии с поставленной целью, из числа лиц, вошедших в исследование, было создано 4 группы:

1-я группа – пациенты с инфильтративным ТЛ (30 человек);

2-я группа – пациенты с ЯБ, страдающие инфильтративным ТЛ (29 человек). Пациенты 2-й группы разделены на 2 подгруппы. В 1-й подгруппе (11 человек) язвенная болезнь не ассоциирована с НР. Во 2-й подгруппе (18 человек) язвенная болезнь ассоциировалась с НР;

3-я группа – больные с ЯБ, страдающие инфильтративным ТЛ в сочетании с ВИЧ-инфекцией (46 человек). Пациенты 3-й группы разделены на 2 подгруппы. В 1-й подгруппе (19 человек) ЯБ не ассоциировалась с НР. Во 2-й подгруппе (27 человек) язвенная болезнь ассоциировалась с НР;

4-я группа – контрольная – больные с ЯБ. Пациенты 4-й группы разделены на 2 подгруппы. В 1-й подгруппе пациентов (20 человек) ЯБ не ассоциировалась с НР. Во 2-й подгруппе больных (20 человек) язвенная болезнь ассоциировалась с НР.

ТАБЛИЦА.

Основные клинические проявления у ВИЧ-инфицированных, страдающих язвенной болезнью и туберкулезом легких

Признак	ТЛ (N=30)	ЯБ, НР- (N=20)	ЯБ, НР+ (N=20)	ТЛ/ЯБ, НР- (N=11)	ТЛ/ЯБ, НР+ (N=15)	ТЛ/ВИЧ/ЯБ, НР- (N=19)	ТЛ/ВИЧ/ЯБ, НР+ (N=22)
Закрытие полостей распада, (%)	30 (100%)	–	–	7 (63,6%)**	15 (100%)***	5 (26,3%)****	10 (45,5%)*****
Время закрытия полостей (месяцы)	5,92±0,48	–	–	7,83±1,32**	6,93±1,12	9,94±3,24****	10,82±2,18
Длительность бактериовыделения (месяцы)	1,69±0,33	–	–	2,65±0,58**	2,58±0,62	4,72±0,92****	4,25±0,69
Прогрессирование инфильтративного туберкулеза	30 (100%)	–	–	2 (18,2%)**	0 (0%)	9 (47,4%)****	8 (36,4%)
Длительность химиотерапии туберкулеза (месяцы)	8,91±0,52	–	–	9,51±0,46**	9,2±0,54	10,54±0,62****	10,15±0,59
Интенсивность диспепсии (ВАШ)	1,93±0,43	2,21±0,45	1,92±0,41	2,54±0,48	1,88±0,39***	2,86±0,48	2,16±0,41*****
Труднорубцующиеся язвы (%)	–	5 (25%)	3 (15%)	4 (36,4%)	3 (20%)	14 (73,7%)****	13 (59,1%)
Рецидивы язвенной болезни в течение 12 месяцев	–	11 (55%)	2 (10%)*	9 (81,8%)	1 (6,7%)***	15 (78,9%)	12 (54,5%)

Примечание: знаком «*» показаны достоверные различия ($P<0,05$) между группами больных с ЯБ (НР-) и ЯБ (НР+); знаком «**» показаны достоверные различия ($P<0,05$) между группами ЯБ, НР- и ТЛ/ЯБ, НР-; знаком «***» показаны достоверные различия ($P<0,05$) между группами ТЛ/ЯБ, НР- и ТЛ/ЯБ, НР+; знаком «****» показаны достоверные различия ($P<0,05$) между группами с ТЛ/ЯБ, НР- и ТЛ/ВИЧ с ЯБ, НР-; знаком «*****» показаны достоверные различия ($P<0,05$) между группами с ТЛ/ЯБ, НР- и ТЛ/ВИЧ/ЯБ, НР-; знаком «*****» показаны достоверные различия ($P<0,05$) между группами с ТЛ/ВИЧ/ЯБ, НР- и ТЛ/ВИЧ/ЯБ, НР+.

Критерии включения: установленный на МСЭК диагноз инфильтративного ТЛ, ВИЧ-инфекция, доказанная иммуноблоттингом, наличие верифицированной при фиброгастродуоденоскопии ЯБ с локализацией язвы в антральном, пилорическом отделе желудка и ЯБ двенадцатиперстной кишки в возрасте 20–44 года, отсутствие осложнений ЯБ. Информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: возраст старше 45 лет, осложнения ЯБ, формы ТЛ, кроме инфильтративной, беременность, осложненный аллергологический анамнез в отношении препаратов используемых схем терапии, отказ больного от обследования, онкологические заболевания, сахарный диабет, смерть пациента, отсутствие эрадикации НР при хеликобактер-ассоциированной ЯБ. 3 (16,7%) пациента 2-й группы 2-й подгруппы и 5 (18,5%) пациентов 3-й группы 2-й подгруппы из исследования исключены, в связи с отсутствием достижения эрадикации НР. Пациенты с другими критериями исключены не были.

После включения в исследование все пациенты наблюдались в динамике на протяжении 12 месяцев. Рентгенологическое исследование легких проводилось один раз в 2 месяца. Исследование мокроты на микобактерии туберкулеза методом микроскопии по Цилю-Нильсену и методом посева на стандартную среду Левенштейна – Йенсена. Серологическая диагностика ВИЧ-инфекции на первом этапе строилась на выявлении суммарного спектра антител против антигенов ВИЧ с помощью твердофазного иммуноферментного анализа. В случае получения положительного результата анализ проводился еще 2 раза (с той же сывороткой). Для определения НР использовался быстрый уреазный тест и гистологический метод с окраской по Романовскому-Гимзе. В идентификации антигенов цитомегаловируса в слизистой оболочке желудка применен метод непрямой иммунофлуоресценции в реакции с моноклональными антителами тест-системы «Цитомегалюскрин», производства «Ниармедик лтд, Москва» и тест системы «Dako» по стандартной методике.

Интенсивность диспепсического синдрома оценивалась по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), где 0 – отсутствие признака, а 10 – максимально выраженный признак. Классификация язвенной болезни и туберкулеза легких осуществлялась в соответствии с МКБ-10. Для определения стадии ВИЧ-инфекции использовалась Российская клиниче-

ская классификация (2001).

Результаты и их обсуждение

В 1-й группе пациентов сроки проведения химиотерапии составили $8,91 \pm 0,52$ месяца. При этом бактериовыделение прекращалось через $1,69 \pm 0,33$ месяца, а полости распада заживали через $5,92 \pm 0,48$ месяца. Заживление полостей распада и прекращение бактериовыделения достигались у 30 (100%) обследованных 1-й группы. У всех пациентов 1-й группы определялись признаки хронического поверхностного гастрита. У 19 (63,3%) больных диагностировалась НР-инфекция. Носительство цитомегаловируса определялось у 4 (13,3%) пациентов. Кокковая микрофлора не определялась. Интенсивность диспепсического синдрома по шкале ВАШ составила $1,93 \pm 0,43$ балла, не требующая отмены противотуберкулезной химиотерапии.

Во 2-й группе пациентов наблюдалось более длительное бактериовыделение и закрытие полостей распада, по сравнению с пациентами 1-й группы. Во 2-й группе больных значительно чаще, по сравнению с 1-й группой пациентов, регистрировался интенсивный диспепсический синдром, сопровождающийся временной отменой противотуберкулезного лечения и, соответственно, увеличением времени проводимой химиотерапии. В 1-й подгруппе пациентов с ЯБ в сочетании с инфильтративным ТЛ, результаты химиотерапии были достоверно хуже, по сравнению с подгруппой больных с хеликобактер-ассоциированной ЯБ. Так, в 1-й подгруппе пациентов, страдающих ЯБ в сочетании с инфильтративным ТЛ, сроки проведения химиотерапии составили $9,51 \pm 0,46$ месяцев. У 7 (63,6%) пациентов полости распада заживали через $7,83 \pm 1,32$ месяцев. При этом у 2 (18,2%) больных полости распада уменьшались, но не заживали полностью. У 2 (18,2%) больных происходило прогрессирование инфильтративного ТЛ с распадом: у 1 (9,1%) пациента – с образованием туберкулем; у 1 (9,1%) больного – с образованием каверн. Бактериовыделение сохранялось у 2 (18,2%) пациентов. У 9 (81,8%) больных бактериовыделение прекращалось через $2,65 \pm 0,58$ месяца от начала химиотерапии. Во 2 подгруппе пациентов сроки проведения химиотерапии составили $9,2 \pm 0,54$ месяца. Бактериовыделение прекращалось через $2,52 \pm 0,62$ месяца. Полости распада заживали через $6,93 \pm 1,12$ месяца. Прогрессирования туберкулезного процесса не наблюдалось. Сроки рубцевания язвенных дефектов у пациентов 2-й подгруппы были достоверно короче, по сравнению с пациентами 1-й подгруппы. Так, у 4 (36,4%) больных 1 подгруппы регистрировались труднорубцующиеся язвы. Во 2-й подгруппе труднорубцующиеся язвы регистрировались у 3 (20%) пациентов. В течение 12 месяцев у 9 (81,8%) пациентов 1-й подгруппы наблюдался рецидив ЯБ, тогда как во 2-й подгруппе только 1 (6,7%) больной. У 2 (18,2%) пациентов 1-й подгруппы и у 3 (20%) больных 2-й подгруппы определялась цитомегаловирусная инфекция. Условно-патогенная кокковая микрофлора в слизистой оболочке желудка не определялась ни в одном из случаев сочетания ТЛ и ЯБ. Диспепсический синдром у пациентов 1-й подгруппы в начале противотуберкулезного лечения составил $4,22 \pm 0,76$ балла по шкале ВАШ, у пациентов 2-й подгруппы $4,11 \pm 0,74$ балла по шкале ВАШ. Через 12 месяцев с момента начала наблюдения в 1-й подгруппе пациентов уровень диспепсии по шкале ВАШ составил $2,54 \pm 0,48$ балла; во 2-й подгруппе – $1,88 \pm 0,39$ балла. Таким образом, через 12 месяцев уровень диспепсического синдрома по шкале ВАШ во 2-й подгруппе пациентов был достоверно ниже, чем в

1-й подгруппе больных.

У пациентов 3-й группы определялось частое прогрессирование инфильтративного ТЛ с расширением полостей распада, образованием туберкулем и каверн.

У пациентов 3-й группы 1-й подгруппы определялось значительно менее благоприятное течение ТЛ и ВИЧ-инфекции, по сравнению с пациентами 2-й подгруппы. В 1-й подгруппе полости распада заживали у 5 (26,3%) больных. Сроки заживления полостей распада составили $9,94 \pm 3,24$ месяца. Длительность химиотерапии составили $10,54 \pm 0,62$ месяца. Улучшение клинической и рентгенологической симптоматики инфильтративного ТЛ определялось у 5 (26,3%) пациентов. Прекращение бактериовыделения достигалось у 9 (47,4%) больных. При этом длительность бактериовыделения составила $4,72 \pm 0,92$ месяца. У 9 (47,4%) пациентов наблюдалось прогрессирование ТЛ: с образованием каверн у 5 (26,3%) и туберкулем у 4 (21%) больных. У 14 (73,7%) пациентов определялись труднорубцующиеся язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. В течение 12 месяцев наблюдения рецидивирование язвенной болезни отмечалось у 15 (78,9%) больных. Интенсивность диспепсического синдрома в начале наблюдения составила $4,53 \pm 0,73$ балла. Через 12 месяцев от начала наблюдения – $2,86 \pm 0,48$ балла (таблица).

Во 2-й подгруппе 3-й группы полости распада заживали у 10 (45,5%) пациентов. Длительность химиотерапии составила $10,15 \pm 0,59$ месяца. Прекращение бактериовыделения определялось у 13 (59,1%) больных. При этом сроки заживления полостей распада составили $10,82 \pm 2,18$ месяца, а длительность бактериовыделения – $4,25 \pm 0,69$ месяца. У 4 (18,2%) больных определялось уменьшение полостей распада. У 8 (36,4%) пациентов диагностировалось прогрессирование инфильтративного ТЛ: у 3 (13,6%) больных – с образованием туберкулем; у 5 (22,7%) – с образованием каверн. Рецидивирование ЯБ отмечалось у 12 (54,5%) больных данной подгруппы. У 13 (59,1%) пациентов диагностировались труднорубцующиеся язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. У 9 (81,8%) больных 1-й подгруппы и 19 (86,4%) пациентов 2-й подгруппы определялась цитомегаловирусная инфекция в сочетании с условно-патогенной кокковой микрофлорой. Кандидоз желудка определялся лишь у 1 (9,1%) пациента 1-й подгруппы и у 1 (4,6%) пациента 2-й подгруппы. Интенсивность диспепсического синдрома в начале наблюдения составила $4,43 \pm 0,71$ балла. Через 12 месяцев от начала наблюдения – $2,16 \pm 0,41$ балла.

В 4-й группе 1-й подгруппы пациентов с ЯБ диспепсический синдром составил $3,62 \pm 0,54$ балла по шкале ВАШ. Носительство цитомегаловируса определялось у 3 (15%) пациентов 1-й подгруппы. Условно-патогенная кокковая микрофлора не определялась. Труднорубцующиеся язвы определялись у 5 (25%) пациентов. Рецидив ЯБ в течение 12 месяцев определялся у 11 (55%) больных. В конце периода наблюдения интенсивность диспепсического синдрома составила $2,21 \pm 0,45$ балла.

В 4-й группе 2-й подгруппы пациентов с ЯБ диспепсический синдром составил $3,69 \pm 0,57$ балла по шкале ВАШ. Носительство цитомегаловируса определялось у 2 (10%) пациентов. Условно-патогенная кокковая микрофлора не определялась. Труднорубцующиеся язвы определялись у 3 (15%) пациентов. Рецидив ЯБ в течение 12 месяцев определялся у 2 (10%) больных. В конце периода наблюдения интенсив-

ность диспепсического синдрома составила $1,92 \pm 0,41$ балла.

Выводы

1. Частота выявления язвенной болезни у ВИЧ-инфицированных, страдающих инфильтративным ТЛ, не менее чем в 2 раза превышает распространенность ЯБ в популяции и диагностируется у 19,7% лиц. При этом обнаруживается значительно более редкая ассоциация язвенной болезни с НР, выявляющаяся у 58,7% ВИЧ-инфицированных пациентов с инфильтративным ТЛ.

2. У пациентов с инфильтративным ТЛ в сочетании с ВИЧ-инфекцией и НР-негативной ЯБ отмечается наиболее неблагоприятная динамика заболеваний, выражающаяся в прогрессировании инфильтративного ТЛ (47,4% случаев) с расширением полостей распада, образованием туберкулем и каверн и максимальными сроками химиотерапии ($10,54 \pm 0,62$ месяца). При этом в течение 12 месяцев динамического наблюдения у 78,9% больных наблюдается рецидив НР-негативной ЯБ.

3. У пациентов с ВИЧ-инфекцией, страдающих хеликобактер-ассоциированной ЯБ в сочетании с инфильтративным ТЛ в фазе распада, эрадикация НР увеличивает степень эффективности химиотерапии ТЛ. Так, эрадикация НР определяет заживление полостей распада у 45,5% пациентов с инфильтративным ТЛ в сочетании с ВИЧ-инфекции, тогда как при хеликобактер-негативной ЯБ заживление полостей распада констатируется только у 26,3% больных. За время динамического наблюдения у ВИЧ-инфицированных с инфильтративным ТЛ, страдающих хеликобактер-негативной ЯБ, определяется достоверно более выраженный диспепсический синдром, по сравнению с больными с

ЯБ, ассоциированной с НР.

4. У ВИЧ-инфицированных, страдающих инфильтративным ТЛ в сочетании с ЯБ, определяется достоверно более редкое, чем в среднем в популяции, обнаружение НР-инфекции и значительно более частое выявление в слизистой оболочке желудка цитомегаловируса, кандид и различной условно-патогенной микрофлоры.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гурылева М.Э., Визель А.А. Туберкулез и заболевания желудочно-кишечного тракта. Фтизиатрия: национальное руководство /под ред. М.И. Перельмана. М. ГЭОТАР-Медиа. 2007. С. 344-349.
2. Беляков Н.А., Рассохин В.В. ВИЧ-инфекция в Санкт-Петербурге. ВИЧ/СПИД – информационно-аналитический бюллетень. СПб: Балтийский медицинский образовательный центр. 2012. № 1. 80 с.
3. Николаева О.Д. Результаты лечения больных туберкулезом легких с сопутствующими заболеваниями. Актуальні питання фізіатрії. 2005. № 4. С. 14-16.
4. Савоненкова Л.Н. Специфические и неспецифические абдоминальные поражения при туберкулезе: клиника, диагностика, течение, прогноз: Автореф. диссер. доктор. мед. наук. Новосибирск. 2008. 43 с.
5. Трефилюева Е.И. Эндоскопическая диагностика заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с активной формой туберкулеза легких: Автореф. канд. мед. наук. М. 2012. 24 с.
6. Николаева С.В., Зарбуев А.Н. Результаты лечения туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью в Республике Бурятия. Бюллетень сибирской медицины. 2012. № 4. С. 149-151.
7. Попова А.А. Клинико-патогенетическое значение динамики иммунологических показателей у больных ВИЧ-инфекцией в сочетании с туберкулезом: Автореф. дисс. канд. мед. М. 2010. 22 с.
8. Холева А.О., Кузьмина О.А., Таланова О.С. Синдром диспепсии у больных туберкулезом. Медицинские науки. Клиническая медицина. 2012. № 3 (23). С. 113-117.
9. Bloss E., Kuksa L., Holtz T.H. et al. Побочные проявления, связанные с лечением туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Латвия. 2000-2004 гг. Int J Tuberc Lung Dis. 2010. Vol. 14 (2). P. 131-140.