

Белосохов М.В.¹, Казачков Е.Л.²

Особенности туберкулеза легких в разных возрастных группах по материалам аутопсий

1 - Челябинская областная клиническая больница, 2 - Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск

Belosokhov M.V., Kazachkov E.L.

Features of pulmonary tuberculosis in different age groups according to the materials of the autopsies

Резюме

Несмотря на тенденцию к снижению заболеваемости туберкулезом легких (ТБ), частота регистрации этого страдания остаётся высокой. Проанализированы 1045 протоколов аутопсий, из которых были сформированы две возрастные группы: 18-24 лет (2,3% из всей выборки) и 46-60 лет (41,1%). ТБ пациентов старшей возрастной группы характеризовался увеличением доли мужчин и более напряженным коморбидным статусом с частой регистрацией алкогольной болезни. ТБ в группе молодых пациентов характеризовался более частыми двусторонним поражением легких и формированием отсевов во внутренние органы при менее насыщенном коморбидном фоне с высокой частотой наркотической зависимости и ассоциации «туберкулез – ВИЧ». Результаты проведенного исследования позволяют констатировать наличие определенных особенностей ТБ в том или ином возрастном периоде, что требует дифференцированного подхода к диагностике, терапии и прогнозу заболевания в зависимости от возраста пациента.

Ключевые слова: патоморфоз туберкулеза, возрастные группы, коморбидность

Summary

Despite a downward trend in the morbidity of pulmonary tuberculosis (PTB) its rate is high now yet. The 1045 protocols of autopsy were analyzed, and two age groups were formed: 18-24 yrs (2.3% from all group of patients) and 46-60 yrs (41.1%). PTB in older patient was characterized with growth of men's quantity, more intensive comorbidity status, and higher incidence of alcohol abuse. PTB in young patients had less intensive comorbidity background, high rate of drug abuse, and association "TB and HIV", more frequent two-sided pulmonary damage and forming affects in other organs. According to our results there are some definite features of PTB in patients of different age groups. This conclusion demands to use different ways to diagnostics, treatment and outcomes prediction of this disease depending on the age of patient.

Keywords: pathomorphosis of tuberculosis, age groups, comorbidity

Введение

По данным ВОЗ [20], в 2016 году в Российской Федерации насчитывалось 136 168 больных туберкулезом, из них в 118 160 случаях инфекционный процесс локализовался в легких (ТЛ). При этом констатировано [21], что несмотря на тенденцию к снижению заболеваемости туберкулезом показатели регистрации случаев ТБ остаются высокими.

Исследования, посвященные возрастным аспектам ТБ, немногочисленны. Широко известные работы посвящены изучению ТБ лиц главным образом пожилого возраста [1,2]. Одно из масштабных исследований, посвященное изучению лиц молодого возраста, больных туберкулезом, датируется началом 90-х годов прошлого века [3]. Эта работа предлагает рассматривать ТБ молодых больных как особую «...самостоятельную социаль-

ную и медицинскую проблему». Это положение нашло подтверждение и в более поздних трудах [4].

Ввиду миграционного кризиса, сложившегося вследствие практически неконтролируемой миграции населения стран Азии в Европу, проблема туберкулеза у лиц молодого возраста продолжает оставаться актуальной. Известно, что основная масса мигрантов представлена мужчинами молодого возраста. В связи с этим исследователи предупреждают об опасности роста заболеваемости туберкулезом в прежде благополучных в отношении данного заболевания странах Западной Европы [5]. Активная миграция лиц молодого возраста из регионов, неблагополучных по туберкулезу, угрожает распространением заболевания, требует нового изучения и осмысления туберкулеза в возрастном аспекте.

ТБ известен как мультифакторное заболевание, его развитие во многом зависит от таких социально-экономических факторов как миграция, безработица [13, 14]. Среди коморбидных заболеваний наиболее часто отмечают алкогольную болезнь, сахарный диабет [15-19]. Показано, что роль диабета в развитии ТБ зависит от принадлежности пациентов к той или иной демографической популяции [17]. Нередко этиологические факторы вступают во взаимодействие, усугубляя влияние того или иного из них. Все выше перечисленное обуславливает актуальность и изучения вопроса возрастных особенностей туберкулеза легких.

Материалы и методы

Были проанализированы 1045 протоколов патологоанатомических исследований, осуществленных в 2000-2010 гг. и находящихся в архиве Челябинского областного патологоанатомического бюро (ЧОПАБ). Протоколы вскрытый подвергались сплошной выборке. Наблюдения были сгруппированы согласно общепринятой классификации возрастов ВОЗ [6]: группу позднего взрослого возраста (группа «46-60 лет») составили 430 случаев (41,1% в группе исследования), группу сравнения – 24 наблюдения (2,3% от всей группы) лиц молодого возраста (группа «18-24 лет»).

Статистический анализ данных проводился в среде Windows 8 с использованием программ Microsoft Excel 2010 и STATISTICA 6. Проверку нормальности распределения количественных переменных в выборках при $N < 60$ проводили с помощью критериев Шапиро-Уилка (W) и Колмогорова-Смирнова (d) с поправкой Лиллиефорса при $N > 60$. Характер асимметрии описывали как ($W(d)$, p). Средние величины характеризовали с помощью медианы (Me) и межквартильного интервала (IQR), с указанием нижнего и верхнего квартилей, значения моды (Mo). Изучение значимости различий между группами проводилось с помощью непараметрического U -критерия Манна-Уитни (U , Z , p), наличие связей – с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена (r_s , p). Различия между качественными признаками (пол, наличие судимости (ЗК), доля лиц без определенного места жительства (БОМЖ), компонент коморбидного статуса, локализация очагов туберкулеза, отсегов) изучали с использованием критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса (χ^2 , df , p). Если ожидаемое явление встречалось меньше, чем в 5 наблюдениях, использовался точный двусторонний (two tailed) критерий Фишера (Fp). Статистическая значимость принималась при $p < 0,05$. Напряженность коморбидного статуса характеризовали с помощью расчета индекса коморбидности (ИК) Чарлсона [4]. Стаж ТБ исчислялся в годах.

Результаты и обсуждение

В группе пациентов позднего взрослого возраста (группа «46-60 лет») насчитывалось 91,2% мужчин. Распределение пациентов по возрасту в этой группе не соответствовало нормальному ($d=0,10357$, $p < 0,1$). Медиана значений возраста пациентов этой группы равнялась 47

годам (IQR 39-55). Наиболее часто (43 наблюдения) пациенты погибали в возрасте 47 лет. Доля лиц мужского пола в группе молодых пациентов (группа «18-24 лет») была меньше и насчитывала 70,8%, статистически значимо отличаясь от группы взрослых пациентов ($\chi^2=10,52086$, $df=1$, $p=0,00118$). Распределение значений возраста пациентов в этой группе исследования также не соответствовало нормальному ($W=0,86555$, $p=0,00431$). Медиана возраста на момент смерти равнялась 23 годам (IQR 21-24). Наиболее часто смерть пациентов в этой возрастной группе наступала в возрасте 24 лет (7 наблюдений).

В группе взрослых пациентов 59 (13,7%) имели судимость с лишением свободы, а 62 (14,4%) человека были лицами без определенного места жительства. В группе пациентов молодого возраста указание о наличии судимости с лишением свободы встретилось у четверых мужчин (16,7%). Трое пациентов из этой группы (12,5%) не имели определенного места жительства. При сравнении групп статистической значимости различий по этим критериям выявлено не было ($p > 0,05$). Таким образом, социальный статус пациентов обеих групп не различался.

Длительность болезни в группе взрослых пациентов находилась в пределах 0-40 лет ($d=0,20606$, $p < 0,01$), $Me=4,0$ года (IQR 1,0-9,0) и статистически значимо характеризовалась большей продолжительностью ($U=2273,0$, $Z=-3,99$, $p=0,000062$). Наиболее часто (49 наблюдений) «стаж» туберкулеза составлял 2 года, а «стаж» болезненности туберкулезом в группе молодых лиц – от 0 до 4 лет ($W=0,86920$, $p=0,00619$), $Me=1,0$ год (IQR 0,25-2,0). Несмотря на кажущуюся закономерность, продолжительность болезни не была связана с возрастом пациентов ни в одной из групп ($p=0,454266$ в группе «18-24 лет» и $p=0,450619$ в группе «46-60 лет»).

Максимальная продолжительность последней госпитализации в группе пациентов «46-60 лет» достигала 650 суток ($Me=27$, IQR 8,0-108,0). В группе «18-24 лет» наиболее длительная госпитализация составила 461 сутки ($Me=40$ дней, IQR 3,0-186,0). Однако эти характеристики статистически не различались при сравнении в группах ($p=0,634651$). Ни в одной из групп длительность пребывания в стационаре не была связана с возрастом пациента ($p=0,279407$). При этом данный показатель имел сильную положительную корреляционную связь с продолжительностью заболевания как среди молодых пациентов ($r_s=0,59$, $p=0,003576$), так и в группе «46-60 лет» ($r_s=0,198024$, $p=0,000092$), хотя и значительно меньшей силы.

Перечень форм ТБ у пациентов старшей возрастной группы включал почти все известные клинко-морфологические формы туберкулезного поражения легких. В группе молодых пациентов формы ТБ были менее разнообразны. Частота верификации форм болезни не различалась, за исключением диссеминированного туберкулеза (таблица 1), который значимо преобладал в группе молодых пациентов. В подавляющем количестве наблюдений в обеих группах диагностировался фиброзно-кавернозный ТБ.

Таблица 1. Распределение форм туберкулеза в группах исследования (%)

Форма туберкулеза легких	Группы исследования	
	18-24 лет	46-60 лет
Фиброзно-кавернозный	70,8	69,8
Казеозная пневмония	16,7	10,9
Диссеминированный	8,3*	3,0
Милиарный	4,2	3,5
Кавернозный	0	3,5
Остаточные изменения	0	2,6
Инфильтративный	0	2,1
Силкотуберкулез	0	1,6
Цирротический	0	1,2
Очаговый	0	1,2
Туберкулома	0	0,7

Примечание: * – $p=0,01623$

Таблица 2. Коморбидные заболевания в группах (%)

Заболевание	Группы исследования	
	18-24	46-60
Алкогольная болезнь	29,2	54,4*
Язвенная болезнь желудка	0	11,2
Сахарный диабет	0	2,3
Рак легкого	0	4,2
Злокачественные новообразования	0	3,7
ВИЧ в стадии СПИД	8,3**	0,2
Наркомания	16,7^	0,7

Примечания: * – $\chi^2=5,820072$, $df=1$, $p=0,01585$; ** – $Fp=0,00779$; ^ – $Fp=0,00019$

Несмотря на отсутствие достоверных различий среди клинико-морфологических форм ТБ, в группе молодых больных отмечалась тенденция к преобладанию остро прогрессирующих форм туберкулезного поражения легких, таких, как казеозная пневмония, милиарный и диссеминированный ТБ. Формы, характеризующиеся хроническим течением, за исключением выше упомянутого фиброзно-кавернозного ТБ, в группе молодых лиц не были зарегистрированы ни в одном наблюдении. Напротив, в группе пациентов позднего взрослого возраста («46-60 лет») хронически текущие формы туберкулезной инфекции с поражением легких были диагностированы более чем в 10% процентов наблюдений этой группы.

Почти во всех наблюдениях группы взрослого возраста (99,3%) было зарегистрировано выделение микобактерий в окружающую среду. Из них в 4,2% случаев в медицинской документации имелись указания на множественную лекарственную устойчивость микобактерий. Бактериовыделение в группе молодых пациентов было зарегистрировано во всех наблюдениях ($p=0,460000$).

В старшей возрастной группе вовлечение обоих легких в патологический процесс регистрировалось достоверно реже (77,9%), чем в группе «18-24 лет» ($\chi^2=4,31817$, $df=1$, $p=0,037710$), когда двустороннее поражение отмечалось почти во всех наблюдениях (95,8%). В ходе аутопсий умерших взрослого возраста в 80% были зарегистрированы очаги-отсевы туберкулезной инфекции во внутренних органах. При этом в группе лиц

молодого возраста вторичные очаги туберкулеза обнаружены в 91,7% наблюдений. Наиболее часто туберкулез легких сопровождался отсевами в виде продуктивно-некротических бугорков во внутригрудные лимфоузлы (у 77,2% взрослых и 87,5% молодых умерших) и селезенку (40,0% и 45,8% соответственно). Различия в распределении очагов-отсевов как в целом, так и по отдельным локализациям между группами пациентов разного возраста статистической значимости не продемонстрировали ($p>0,05$). Тем не менее, несмотря на отсутствие значимых статистических различий можно отметить тенденцию к наибольшему распространению очагов-отсевов инфекции в группе «18-24 лет», причём как в виде продуктивно-некротических бугорков, так и экссудативно-некротических сливных очагов.

Проведенный корреляционный анализ позволил обнаружить ряд особенностей связей между такими изучаемыми параметрами, как форма ТБ, его длительность («стаж»), продолжительность последней госпитализации. Так, в группе взрослых пациентов выявлено наличие слабых разнонаправленных связей между «стажем» заболевания, с одной стороны, и инфильтративным и цирротическим ТБ, с другой стороны ($r_s=-0,1$ и $r_s=0,1$ соответственно). Такой же силы связь была обнаружена между кавернозным ТБ и продолжительностью госпитализации. В группе молодых пациентов между фиброзно-кавернозным ТБ и «стажем» болезни зарегистрирована сильная прямая корреляционная связь

($r_s=0,7$, $p=0,000742$), тогда как между казеозной пневмонией и длительностью страдания установлена умеренная отрицательная корреляционная связь ($r_s=-0,5$, $p=0,020862$). Кроме этого, в группе молодых пациентов фиброзно-кавернозная форма ТБ была напрямую, но умеренно положительно связана с длительностью госпитализации ($r_s=0,5$, $p=0,023527$).

Сильные корреляционные положительные взаимодействия в группе пациентов молодого возраста были выявлены между продолжительностью последней госпитализации и стажем заболевания ($r_s=0,6$, $p=0,003576$). В группе старшего возраста продолжительность госпитализации слабо зависела от стажа болезни ($r_s=0,2$, $p=0,00027$).

Коморбидный статус пациентов был неодинаков при сравнении в группах (таблица 2). ИК достигал 10 баллов в группе «46-60 лет» и 7 баллов в группе молодых пациентов. Медиана ИК в группе лиц взрослого возраста статистически значимо превышала одноименный показатель группы молодых пациентов: 3,0 (IQR 0-3) и 0,5 (IQR 0-1) балла соответственно ($p=0,00400$). Наиболее распространенным компонентом коморбидного статуса являлась алкогольная болезнь в виде пагубного употребления алкоголя или хронического алкоголизма. Алкогольная болезнь в группе «46-60 лет» диагностировалась чаще с некоторым преобладанием среди этого контингента лиц мужского пола (61,5%). В группе «18-24 лет» алкогольная болезнь была зарегистрирована среди мужчин и женщин почти в равном количестве наблюдений (41,2% и 42,9% соответственно). Изучение корреляционных взаимоотношений между компонентами коморбидного статуса, продолжительностью заболевания и длительностью последней госпитализации значимых связей не выявило.

Непосредственная причина смерти в анализируемых группах не различалась. Наиболее часто в качестве ведущего звена танатогенеза выступала прогрессирующая легочно-сердечная недостаточность (58,0% в группе «46-40 лет» и 54,2% в группе «18-24 лет»). Реже регистрировались кахексия (22,5% и 29,2% соответственно) и легочное кровотечение (7,0% и 4,2% соответственно). В группе молодых пациентов легочное кровотечение имело сильную прямую корреляционную связь с ВИЧ ($r_s=0,7$, $p=0,000182$). В группе старшего возраста между этими состояниями также прослеживалась связь, однако, менее сильная ($r_s=0,2$, $p=0,000029$). В этой же группе наблюдалась слабая связь между кахексией и сахарным диабетом ($r_s=0,1$, $p=0,035721$). Ни в одной из анализируемых групп не удалось обнаружить значимой корреляционной связи между ведущим механизмом танатогенеза и возрастом умершего.

Доля больных ТБ молодого возраста на протяжении последних 20 лет стабильна и почти не обладает тенденцией к снижению. В нашем исследовании этот показатель составил 2,3%. Согласно данным литературы удельный вес лиц молодого возраста (15-30 лет) среди умерших от туберкулеза составляет 3,0% [3].

Результаты исследования демонстрируют наличие

ряда особенностей ТБ лёгких у пациентов разных возрастных групп. Распределение в группах по полу достоверно различалось: в группе молодых пациентов доля мужчин была достоверно меньше, чем в группе взрослых пациентов, что совпадает с данными других авторов [7, 9]. Среди причин превалирования лиц мужского пола в структуре больных ТБ отмечают снижение иммунитета [7], влияние половых гормонов [8, 11], географическую область проживания [9]. Так, принято считать [10], что тестостерон вызывает активацию макрофагов и продукцию провоспалительных цитокинов, тогда как эстрогены подавляют провоспалительные медиаторы воспаления. В экспериментальной модели кастрированные самцы мышей теряли большую восприимчивость к туберкулезу [11].

Несмотря на то, что продолжительность заболевания в анализируемых группах не была связана с возрастом, у пациентов группы «46-60 лет» длительность болезни была выше, чем в группе молодых умерших. Более продолжительной в этой группе была и последняя госпитализация. Полученные данные подтверждаются результатами исследования данными К. Denghani et al. [12], которые отмечали возрастание продолжительности госпитализации с увеличением возраста пациентов.

ТБ у пациентов различных возрастных групп характеризовался некоторыми особенностями к его эндогенному распространению. Так, у взрослых пациентов прослеживалась тенденция к ограничению патологического процесса и локализации инфекционного поражения, тогда как в группе молодых больных чаще диагностировалось двустороннее поражение органов дыхания и более частое формирование очагов-отсевов во внутренние органы. Вероятно, перечисленные особенности явились результатом различно коморбидного фона. Среди пациентов старшего возраста коморбидный статус был более тяжелым и характеризовался более частой регистрацией случаев алкогольной болезни. Среди лиц молодого возраста коморбидный фон был менее напряженным, однако отличался большей долей пациентов, страдавших наркотической зависимостью. При этом зачастую среди пациентов данной группы ТБ был ассоциирован с ВИЧ-инфекцией в стадии СПИД.

В сравнении с данными конца прошлого столетия, коморбидный фон претерпел качественные изменения. Тогда у молодых пациентов отмечалась частая ассоциация туберкулеза с ревматическими болезнями, сахарным диабетом и неспецифическими заболеваниями легких [3], которые не были выявлены ни в одном наблюдении, вошедшем в настоящее исследование.

Заключение

Таким образом, картина туберкулеза у молодых людей в настоящее время в значительной мере обусловлена влиянием компонентов коморбидного статуса, вследствие которых активизируются иммуносупрессивные механизмы, обуславливая скоротечность туберкулеза с выраженной его децентрализацией в организме.

Перечисленные факты дают основания предположить, что ТБ обладает определенными клиническими и морфологическими особенностями, свойственными тому или иному возрастному периоду, что требует учитывать возраст пациента в ходе диагностического и терапевтического процессов, а также при построении прогноза заболевания. ■

Белосохов М.В., к.м.н., зав. отд. клинической патоморфологии ГБУЗ ЧОКБ, г. Челябинск; **Казачков Е.Л.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России; Автор, ответственный за переписку - Белосохов М.В., 454076, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 70, тел.: (351)2609810, e-mail: maxim.belosokhov@t-online.de

Литература:

1. Харанги Л., Сцеменьи К. Патология туберкулеза в пожилом возрасте. М: «Медицина»; 1978.
2. Гальштейн В.Д. Туберкулез органов дыхания у лиц пожилого и старческого возраста. М: Издательство БИНОМ; 2013.
3. Бубочкин Е.П. Туберкулез у лиц молодого возраста. – Автореф. ... дисс. докт.мед.наук, М; 1993.
4. Кызыл-оол М.М. Течение туберкулеза органов дыхания у лиц молодого возраста тувинской национальности с различным фенотипом антигенов HLA. – Автореф. ... дисс. канд.мед.наук, М; 2010.
5. Diel R., Loddenkemper R., Nienhaus A. Consequences of tuberculosis among asylum seekers for health care workers in Germany. *J. Occup. Med. Toxicol.* 2016 Feb 16;11:4
6. Цыганков В.А., Жаркова С.Л. Классификация и систематизация трудоспособного населения по возрастным группам (сс. на Холостова Е. И. ред. Словарь-справочник по социальной работе. М: Юристъ; 1997). Омский научный вестник: 2009.
7. Donald P.R., Marais B.J., Barry C.E. 3rd. Age and the epidemiology and pathogenesis of tuberculosis. *Lancet.* 2010 May 29;375(9729):1852-4.
8. Zhao Y., Ying H., Demei J., Xie J. Tuberculosis and sexual inequality: the role of sex hormones in immunity. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2012;22(3):233-41.
9. Horton K.C., MacPherson P., Houben R.M., White R.G., Corbett E.L. Sex Differences in Tuberculosis Burden and Notifications in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-analysis. *PLoS Med.* 2016 Sep 6;13(9):e1002119.
10. Khan M.S., Sismanidis C., Godfrey-Faussett P. Factors influencing sex differences in numbers of tuberculosis suspects at diagnostic centers in Pakistan. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012 Feb;16(2):172-7.
11. Bini E.I., Mata Espinosa D., Marquina Castillo B. et al. The influence of sex steroid hormones in the immunopathology of experimental pulmonary tuberculosis. *PLoS One.* 2014 Apr 10;9(4):e93831.
12. Dehghani K., Allard R., Gratton J., Marcotte L., Rivest P. Trends in duration of hospitalization for patients with tuberculosis in Montreal, Canada from 1993 to 2007. *Can J Public Health.* 2011 Mar-Apr;102(2):108-11.
13. Jagodziński J., Zielonka T.M., Blachnio M. Socio-economic status and duration of TB symptoms in males treated at the Mazovian Treatment Centre of Tuberculosis and Lung Diseases in Otwock. *Pneumonol Alergol Pol.* 2012;80(6):533-40.
14. Blachnio M., Zielonka T.M., Blachnio A., Jagodziński J. Socio-economic status and the duration of pulmonary tuberculosis symptoms in women treated at the Mazovian Treatment Centre of Tuberculosis and Lung Diseases in Otwock. *Pneumonol Alergol Pol.* 2014;82(1):3-9.
15. Marais B.J., Lönnroth K., Lawn S.D. et al. Tuberculosis comorbidity with communicable and non-communicable diseases: integrating health services and control efforts. *Lancet Infect Dis.* 2013 May;13(5):436-48. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70015-X. Epub 2013 Mar 24.
16. Sarker M., Barua M., Guerra F et al. Double Trouble: Prevalence and Factors Associated with Tuberculosis and Diabetes Comorbidity in Bangladesh. *PLoS One.* 2016 Oct 31;11(10):e0165396.
17. Zahr R.S., Peterson R.A., Polgreen L.A. et al. Diabetes as an increasingly common comorbidity among patient hospitalizations for tuberculosis in the USA. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2016 Oct 10;4(1):e000268.
18. Bates M., Marais B.J., Zumla A. Tuberculosis Comorbidity with Communicable and Noncommunicable Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015 Feb 6;5(11). pii: a017889.
19. Rehm J., Samokhvalov A.V., Neuman M.G. et al. The association between alcohol use, alcohol use disorders and tuberculosis (TB). A systematic review. *BMC Public Health.* 2009 Dec 5;9:450.
20. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2016. Surveillance report. WHO, 2016. Электронный ресурс: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/tuberculosis/data-and-statistics/tuberculosis-country-profiles-2016/russian-federation>.
21. Tuberculosis in the WHO European Region (2016). WHO. 2016. Электронный ресурс: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/tuberculosis/publications/2016/fact-sheet-tuberculosis-in-the-who-european-region-2016>.