

федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Ярославский государственный
медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

На правах рукописи

Дмитриева Анастасия Павловна

**ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ
ТУБЕРКУЛЕЗА У ЛИЦ СТАРШЕ
ШЕСТИДЕСЯТИ ЛЕТ**

3.1.26. Фтизиатрия

Диссертация
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель: доктор медицинских наук,
Челнокова Ольга Германовна

Ярославль – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	16
1.1 Эпидемиология туберкулеза у лиц старше 60 лет.....	16
1.2. Особенности патогенеза туберкулеза у лиц старше 60 лет	18
1.3. Особенности клиники и диагностики туберкулеза у лиц старше 60 лет.....	20
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	31
2.1. Материалы исследования.....	31
2.2. Методы исследования.....	34
ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА	40
3.1. Эпидемиология туберкулеза у лиц старше 65 лет в 2014-2023гг. в РФ, ЦФО, Ярославской области	40
3.2. Эпидемиология туберкулеза у лиц старше 60 лет в 2014-2023гг. в Ярославской области	45
ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ЛИЦ СТАРШЕ 60 ЛЕТ.....	57
4.1. Особенности клиники туберкулеза органов дыхания.....	57
4.2 Особенности клиники внелегочного туберкулеза у пациентов старше 60 лет	87
ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ ВЫЯВЛЕНИЯ И ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕ 60 ЛЕТ.....	102
5.1 Особенности выявления и диагностики туберкулеза органов дыхания у пациентов старше 60 лет	102
5.2 Особенности выявления и диагностики внелегочного туберкулеза	118
5.3 Факторы риска развития туберкулеза у лиц старше 60 лет.....	128
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	136
ВЫВОДЫ.....	142
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	145
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	148
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	149

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в России характеризуется улучшением всех основных показателей: заболеваемости, распространенности, смертности [136, 76]. Одновременно идет смещение пика заболеваемости туберкулезом с лиц молодого возраста на средний и пожилой возраст [29, 137]. По наблюдениям отечественных и зарубежных ученых, учитывая увеличение продолжительности жизни населения, проблема туберкулеза у пожилых нарастает [25, 57, 71]. Wu I.L., Chitnis A.S., Jaganath D. (2022) исследовали эпидемиологические тенденции туберкулеза по возрастным группам в США и установили рост удельного веса случаев туберкулеза среди лиц старше 65 лет. Несмотря на снижение уровня заболевания за период 2000-2020 гг., показатели заболеваемости туберкулезом среди данной возрастной группы остаются неизменно выше. Такие же эпидемиологические особенности установлены в Японии, где наиболее высокий удельный вес среди всех впервые выявленных больных приходится на возрастную группу старше 64 лет, при этом треть от всех зарегистрированных случаев составляют лица в возрасте 80-89 лет [128].

Пациенты старше 60 лет представляют группу риска по развитию активного туберкулеза в силу анатомо-физиологических особенностей. С возрастом претерпевают изменения все системы органов: костно-суставная, сердечно-сосудистая, эндокринная, нервная системы и другие [47, 58, 3, 13, 14]. Ухудшается функция дыхательной мускулатуры, увеличивается бронхиальное сопротивление, что приводит к снижению вентиляционной способности легких. На фоне увеличения альвеолярного мертвого пространства, длительного текущего воспаления, иммуностарения наблюдается снижение мукоцилиарного клиренса, выработки слизи, разрушение альвеолярных перегородок, снижение эластичности, фагоцитоза, миграции и пролиферации наивных Т-клеток, а также изменения в составе поверхностно-активных веществ, продукции цитокинов и хемотаксисе [94].

Характерными изменениями иммунной системы у лиц старше 60 лет является дисфункция клеточного иммунитета, повышение уровня TNF, IL-6, IL-12, макрофаги в состоянии повышенной активности из-за увеличения воспалительных цитокинов [97, 126]. Иммунологическое старение сопровождается лимфопенией из-за сниженного образования Т-клеток в тимусе, а также из-за нарушения способности активированных Т-клеток к иммунологической памяти, что обуславливает биологическую восприимчивость пожилых людей к заболеванию туберкулезом [103]. Способствует развитию туберкулеза множественная коморбидная патология. В структуре коморбидной патологии у больных туберкулезом старше 65 лет чаще регистрируются заболевания желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, центральной нервной системы [25]. Группа авторов Olmo-Fontánez A.M., Turner J. (2022) уделяет немаловажную роль социальным факторам таким как нахождение в домах-интернатах, экономические проблемы, некачественное питание, зависимости.

По данным литературы, у возрастной группы старше 60 лет наблюдаются все формы туберкулеза с преобладанием инфильтративной и диссеминированной форм туберкулеза легких [25, 57, 71]. Часто встречаются внелегочные локализации туберкулеза [90, 70]. У значительной части больных туберкулезом пожилого возраста процесс носит распространенный характер с поражением одной доли легкого и более [71, 60, 104]. По наблюдению большинства авторов, туберкулез у пожилых чаще протекает с осложнениями по сравнению с другими возрастными группами [99, 90].

Анатомо-физиологические особенности стареющего организма, множественная коморбидная патология, социальная незащищенность обуславливают уязвимость лиц старше 60 лет в отношении развития туберкулеза. Учитывая распространенные формы туберкулеза при выявлении, высокую встречаемость внелегочного туберкулеза, проблема своевременного выявления и диагностики туберкулеза у лиц старше 60 лет является актуальной.

Степень разработанности исследования

В научной литературе все больше внимания уделяется проблеме поздней диагностики туберкулеза у лиц старше 60 лет [2, 9, 77], однако тема эпидемиологии и клинической картины туберкулеза у пожилых остается не раскрытой в силу ограниченного числа наблюдений. Не описаны особенности клинической картины туберкулеза у лиц старше 60 лет с полиморбидностью, гериатрическими синдромами и в зависимости от градации на пожилой, старческий возраст и долгожителей.

Большинство авторов отмечали значительную задержку диагностики у лиц пожилого возраста и малую долю активного выявления при профилактических осмотрах [102]. Выявление туберкулеза у пожилых пациентов более, чем у трети происходит при обращении с жалобами интоксикационного и бронхолегочного характера. С помощью профилактической флюорографии туберкулез выявляется не более, чем у 30% пожилых больных, по данным Шпрыкова А. С., Сутягиной Д. А., Долговой М. А. (2021) – 9% таких случаев. Также заболевание выявляется при обследовании по поводу других заболеваний, например, при пневмонии с неэффективными курсами антибиотикотерапии. Менее, чем у 6% диагноз устанавливается при аутопсии [25, 57, 71]. В гемограмме специфические изменения отсутствуют, а при лучевых исследованиях возникают трудности в дифференциальной диагностике с внебольничными пневмониями [25, 71]. Кожные пробы с туберкулином не информативны у данной группы больных [88]. Противоречивые данные по информативности пробы с АТР у лиц старше 60 лет. T-SPOT.TB показал большую информативность, чем пробы с туберкулином, но нет данных в литературе о сопоставлении данного метода с пробой с АТР у лиц старше 60 лет [125]. IGRA-тесты показали также противоречивые результаты, регистрируются ложные результаты у пожилых больных [109]. Исследование мокроты в возрасте старше 60 лет имеет трудности качественного сбора [18, 102]. Особенности бронхоскопии не

описаны у данной категории больных. В целом, не разработаны алгоритмы выявления туберкулеза у лиц старше 60 лет.

Актуальным является исследование возможностей совершенствования выявления и диагностики туберкулеза среди лиц старше 60 лет, что позволит далее снизить смертность от туберкулеза среди пожилых, прервать эпидемиологическую цепочку заражения туберкулезом, предотвратить вспышки туберкулеза в закрытых учреждениях.

Цель исследования

Улучшение выявления и диагностики туберкулеза среди лиц старше 60 лет путем разработки научно обоснованного алгоритма с использованием лучевых, микробиологических и иммунологических методов обследования.

Задачи исследования

1. Изучить особенности эпидемиологии туберкулеза у лиц старше 65 лет за период 2014-2023 гг. на территории РФ, ЦФО и Ярославской области по отчетным данным.

2. Изучить особенности эпидемиологии туберкулеза у лиц старше 60 лет за период 2014-2023 гг. на территории Ярославской области с учетом возрастной классификации: 60-74 года – пожилой возраст, 75-89 лет – старческий, 90 лет и старше – долгожители.

3. Изучить особенности клинической картины больных туберкулезом старше 60 лет с впервые выявленным туберкулезом за период с 2014-2023 гг. в сравнении с клиникой туберкулеза у лиц среднего возраста (45-59 лет) и в зависимости от наличия гериатрических синдромов.

4. Изучить особенности выявления и диагностики туберкулеза у лиц старше 60 лет в сравнении со средним возрастом, оценить информативность методов диагностики туберкулеза с учетом возраста.

5. Провести факторный анализ для выделения факторов, влияющих на развитие активного туберкулеза у лиц старше 60 лет, сформировать

группы пациентов с высоким риском развития туберкулеза.

б. Разработать научно обоснованный алгоритм и прикладную программу для поддержки принятия решений для врачей общей лечебной сети по своевременному выявлению туберкулеза среди лиц старше 60 лет.

Научная новизна

Впервые установлены особенности эпидемиологии туберкулеза у лиц пожилого возраста за период 2014-2023 гг. на территории РФ, ЦФО и Ярославской области, которые свидетельствуют о нарастающей проблеме: произошло значимое увеличение доли пациентов старше 65 лет среди впервые выявленных больных туберкулезом, так и среди умерших от туберкулеза с неустановленным при жизни диагнозом.

Впервые на основании когортного исследования впервые выявленных больных туберкулезом старше 60 лет представлена возрастная структура, в которой преобладают пожилые больные (60-74 года), меньше встречается пациентов старческого возраста (75-89 лет), зарегистрирован туберкулез в единичных случаях у долгожителей (90 лет и старше).

Впервые установлено, что туберкулез у лиц старше 60 лет представлен преимущественно туберкулезом органов дыхания с преобладанием диссеминированной, инфильтративной форм и туберкулом. Деструкции и бактериовыделение встречаются менее чем у половины больных, редко наблюдается МЛУ МБТ.

Получены новые данные об особенностях клинической картины туберкулеза у впервые выявленных больных старше 60 лет, по сравнению со средним возрастом, которые свидетельствуют о длительном стертом течении заболевания на фоне снижения реактивности стареющего организма. Среди симптомов интоксикации чаще, чем в группе пациентов среднего возраста наблюдались слабость, потливость, потеря веса, но реже фебрильная лихорадка. У больных туберкулезом старше 60 лет реже, чем в группе среднего возраста, наблюдался бронхолегочный синдром, в том числе влажный кашель. Бактериовыделение и деструкции легочной ткани у

пациентов старше 60 лет диагностировались значительно реже, чем в группе среднего возраста, но размеры полостей у больных старше 60 лет были больше. У больных туберкулезом старше 60 лет значительно реже, чем в группе среднего возраста встречались лейкоцитоз, ускорение СОЭ, повышение уровня СРБ, увеличение уровня АЛТ, но чаще наблюдались лейкопения, гипохромная анемия, гипоальбуминемия, снижение СКФ. При внелегочном туберкулезе установлены сходные тенденции.

Получены новые данные об особенностях проявлений туберкулеза в пожилом и старческом возрасте. Среди больных пожилого возраста преобладали мужчины, среди больных старческого возраста - женщины. В старческом возрасте чаще, чем в пожилом встречался диссеминированный и внелегочный туберкулез. Туберкулезный процесс в старческом возрасте чаще, чем в пожилом носил распространенный характер с деструкциями и сопровождался массивным бактериовыделением. В гемограмме чаще в старческом возрасте наблюдалась лейкопения, анемия, реже встречался лейкоцитоз и ускорение СОЭ.

Впервые установлено, что информативными методами для диагностики туберкулеза у больных старше 60 лет были лучевые методы с рентгенологическими признаками форм легочного туберкулеза и иммунологический тест *in vitro* по методу ELISPOT. Анализ мокроты на МБТ был информативным для диагностики туберкулеза менее чем у половины больных с преимущественно положительными результатами исследования МГМ и культуральными методами. Кожные иммунологические пробы (проба с АТР и проба Манту с 2ТЕ) имели меньшую информативность для диагностики туберкулеза у пожилых.

Впервые выявлено негативное влияние гериатрического синдрома - старческой астении на выявление и течение туберкулеза. У пациентов со старческой астенией по сравнению с пациентами без старческой астении зарегистрированы наибольшие сроки диагностики туберкулеза - более 2

месяцев, чаще наблюдалось субтотальное распространение процесса, крупные полости, чаще встречалось бактериовыделение.

Впервые на основании факторного и последующего кластерного анализов сформированы группы риска по туберкулезу среди лиц старше 60 лет. Первая группа с наибольшим риском развития туберкулеза: маломобильные, нетранспортабельные пациенты. Вторая группа также с высоким риском развития туберкулеза: это мобильные лица, имеющие один и более факторов: прием генно-инженерных препаратов, глюкокортикостероидов в анамнезе более 1 месяца, перенесенные инфекции с временными иммуносупрессивными последствиями в течение последних 6 месяцев (коклюш, корь, COVID19 и другие), старческая астения, преастения, 3 и более сопутствующих заболевания, их декомпенсация. Третья группа с наименьшим риском развития туберкулеза, включающая всех лиц старше 60 лет, за исключением пациентов, относящихся к первой и второй группам.

Впервые для каждой выделенной группы риска по туберкулезу среди лиц старше 60 лет разработан алгоритм скрининга на туберкулез с учетом диагностических возможностей каждого метода и его применения с учетом возраста, который лег в основу программы для ЭВМ «Система поддержки принятия решений при скрининге на туберкулез населения старше 60 лет», регистрация в Роспатент № 2025611250 от 17.01.2025.

Теоретическая и практическая значимость

Установлена возрастающая роль пациентов старше 60 лет в современной эпидемиологии туберкулеза, что практически важно для проведения активных профилактических мероприятий по туберкулезу в этой возрастной группе. Описана клиническая картина и диагностические критерии туберкулеза у лиц старше 60 лет, в том числе со старческой астенией, что способствует более своевременному выявлению больных туберкулезом. Разработаны алгоритмы выявления туберкулеза, что сократит сроки выявления. Разработан алгоритм и прикладная программа для поддержки принятия решений для врачей ОЛС по скринингу и

своевременному выявлению туберкулеза среди данной возрастной группы, что имеет существенное практическое значение.

Методология и методы диссертационного исследования

Исследование и результаты одобрены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Изучены эпидемиологические показатели туберкулеза у лиц старше 65 лет в РФ, ЦФО, Ярославской области в 2014-2023 гг. по данным отчетных форм №8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом». Изучены статистические данные из учетно-отчетных форм противотуберкулезной службы для оценки вклада пожилых в общую эпидемиологию туберкулеза. Проведено сплошное когортное исследование 478 пациентов старше 60 лет заболевших туберкулезом в Ярославской области и Костромской области в 2014 – 2023 гг. Для изучения особенностей выявления, диагностики, клиники туберкулеза у лиц старше 60 лет была составлена группа сравнения среднего возраста (45-59 лет) с впервые выявленным туберкулезом за этот же период времени в Ярославской и Костромской областях с сопоставимыми формами туберкулеза с группой старше 60 лет. Изучен архив первичной медицинской документации, в том числе рентгенологический и кт – архив. Проведено проспективное наблюдение 195 лиц старше 60 лет с использованием общепринятых во фтизиатрии методов клинического, лабораторного и инструментального обследования. Дополнительно проведен анализ информативности T-SPOT TB теста у 20 впервые выявленных больных туберкулезом старше 60 лет в сравнении с информативностью пробы с АТР. Изучены особенности выявления, диагностики и клиники туберкулеза во взаимосвязи с геронтологическими синдромами, в том числе со старческой астенией у 301 пациента. По данным анамнеза при осмотре, из первичной медицинской документации в туберкулезной больнице изучены факторы риска, которые способствовали развитию активного туберкулеза у 76 больных старше 60 лет с впервые выявленным туберкулезом. Была

составлена группа сравнения – условно здоровые – 76 пациентов старше 60 лет в анамнезе не имеющих туберкулез. Использованы описательные статистические методы исследования с применением программного пакета сбора и анализа данных Statistica 13.0. Для оценки межгрупповых различий применяли критерий хи-квадрат Пирсона. Статистически значимыми считались значения $p < 0,05$. Для выявления факторов риска развития туберкулеза у пациентов старше 60 лет были проведены факторный и кластерный анализ методом K-Means Clustering. Для проверки статистической значимости различий между различными типами пациентов старше 60 лет использовали U-критерий Манна-Уитни.

Положения, выносимые на защиту

1. На фоне улучшения общей эпидемиологической ситуации по туберкулезу в течение 2014 - 2023гг. произошло значимое увеличение доли пациентов пожилого возраста среди впервые выявленных больных. Нарастающая проблема диагностики туберкулеза у лиц пожилого возраста привела к увеличению доли пациентов данной возрастной группы, диагноз у которых был установлен посмертно среди умерших от туберкулеза с неустановленным при жизни диагнозом.
2. Среди впервые выявленных больных туберкулезом старше 60 лет установлена возрастная структура: пожилых больных (60-74 года) 75%, старческого возраста (75-89 лет) 24,5%, долгожителей (90 лет и старше) 0,5%. Туберкулез представлен, в основном, туберкулезом органов дыхания с преобладанием диссеминированной, инфильтративной форм и туберкулом. Деструкции и бактериовыделение имели менее половины больных, редко встречалась МЛУ МБТ.
3. Клиника туберкулеза у впервые выявленных больных старше 60 лет, по сравнению со средним возрастом, имеет стертые течение с преобладанием симптомов интоксикации в виде слабости, потливости, потери веса, более редким бронхолегочным синдромом, бактериовыделением и

деструкциями легочной ткани. Воспалительные изменения в гемограмме находят меньшее отражение, реже встречается лейкоцитоз, ускорение СОЭ, повышение уровня СРБ, но чаще наблюдаются лейкопения, гипохромная анемия, гипоальбуминемия. При внелегочном туберкулезе установлены сходные тенденции.

4. Туберкулез имеет особенности проявлений в пожилом (60-74 года) и старческом возрасте (75-89 лет). Среди больных пожилого возраста преобладали мужчины, в группе старческого возраста - женщины. В старческом возрасте чаще, чем в пожилом, туберкулез протекал в виде распространенных процессов, чаще встречался диссеминированный и внелегочный туберкулез, сопровождался массивным бактериовыделением и деструкциями больших размеров. В гемограмме чаще наблюдалась лейкопения, анемия, реже лейкоцитоз, ускорение СОЭ. Туберкулез в пожилом возрасте был сходен с туберкулезом у больных среднего возраста.
5. У больных старше 60 лет наблюдалась значительная задержка диагностики как легочного, так и внелегочного туберкулеза. Выявление туберкулеза органов дыхания происходило преимущественно по обращению с жалобами интоксикационного и бронхолегочного характера, реже при профилактической ФЛГ и редко при обследовании по поводу других заболеваний и при прохождении профилактического осмотра.
6. Информативными методами для диагностики туберкулеза у больных старше 60 лет являются лучевые методы и иммунологические тесты по методу ELISPOT. Анализ мокроты на МБТ был информативен менее чем у половины больных. Установлены преимущества исследования МГМ и культуральными методами, существовали проблемы на этапе сбора мокроты.
7. Старческая астения усугубляет течение туберкулеза органов дыхания и приводит к поздней диагностике заболевания. У пациентов со старческой астенией, по сравнению с пациентами без старческой астении, чаще

наблюдалось субтотальное распространение процесса, крупные полости распада, бактериовыделение.

8. С помощью факторного и кластерного анализа выделены три группы риска по туберкулезу среди лиц старше 60 лет. Первая группа с наибольшим риском развития туберкулеза: маломобильные, нетранспортабельные пациенты. Вторая группа с высоким риском: это мобильные лица, имеющие один и более факторов: проведение иммуносупрессивной терапии более 1 месяца, перенесенные инфекции в течение последних 6 месяцев, старческая астения, преастения, 3 и более сопутствующих заболеваний, их декомпенсация. Третья группа с наименьшим риском развития туберкулеза: все лица старше 60 лет, за исключением пациентов, относящихся к первой и второй группам. Для каждой группы разработан алгоритм скрининга на туберкулез.

Степень достоверности и апробация полученных результатов

Достоверность результатов исследования основана на достаточном числе наблюдаемых случаев по каждой задаче, применением адекватных исследованию методов научного анализа с корректным формированием групп больных и статистической обработкой данных. Основные положения исследования доложены на конференциях и конгрессах: Межрегиональном конгрессе геронтологов и гериатров, посвященному 80-летию ЯГМУ, 11 апреля 2024г., г. Ярославль, 13 Конгрессе Национальной Ассоциации фтизиатров, 28 ноября 2024 г, г. Санкт-Петербург, в 7 Всероссийском форуме «Россия – территория заботы», 24-25 октября 2024г., г. Москва, VII конференции молодых ученых «РИТОРИКА» с международным участием и привлечением профильных кафедр медицинских вузов МЗ по актуальным вопросам фтизиатрии, г. Ярославль, 2024г., XI Международном молодежном научном медицинском форуме «Белые цветы», посвященному 150-летию Н.А. Семашко, 11-13 апреля 2024г, г. Казань, 77-й Международной научно-практической конференции с международным участием «Достижения

фундаментальной, прикладной медицины и фармации», 19-20.05.23, г.Самарканд, XXIV Национальном конгрессе по болезням органов дыхания, 17 октября 2024г, г. Москва.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.26. Фтизиатрия (медицинские науки), пунктам:

4. Средства и методы диагностики социально - значимых инфекций, предикторы их неблагоприятного течения

11. Организационно – эпидемиологические исследования

15. Изучение распространенности и особенностей течения социальнозначимых заболеваний, совершенствование технологий их профилактики и лечения у коренного и пришлого населения в районах Крайнего Севера и приравненных к ним местностях.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в практику на базе ОГБУЗ "Костромского противотуберкулезного диспансера" ДЗиФ КО, используются в учебном процессе на кафедре фтизиатрии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» МЗ РФ, курсах повышения квалификации врачей фтизиатров. Разработана программа для ЭВМ «Система поддержки принятия решений при скрининге на туберкулез населения старше 60 лет».

Личный вклад автора

Личный вклад заключается в выборе темы исследования и планировании работы. Автором самостоятельно изучена литература и лично выполнено научное исследование. Автором лично проведен анализ результатов исследования, сделаны выводы, написаны статьи по теме диссертации и диссертация с авторефератом. Внедрение результатов исследования осуществлено лично автором. Диссертация и автореферат написаны автором лично.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, 3 из них в рецензируемых научных изданиях из Перечня ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации. Получено Свидетельство регистрации программы для ЭВМ: «Система поддержки принятия врачебных решений при скрининге на туберкулез населения старше 60 лет» № 2025611250 от 17.01.2025.

Связь темы диссертационной работы с планом научных работ организации

Диссертационная работа проводилась в соответствии с планом научной деятельности ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России в рамках научно-исследовательской работы «Особенности выявления и диагностики туберкулеза среди лиц старше 60 лет» (2024-2027 гг.).

Структура и объем диссертации

Диссертация написана на 163 страницах машинописного текста. Работа состоит из разделов: введение, обзор литературы, главы материал и методы исследования, три главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Список литературы включает 140 работ, из них 79 отечественных и 61 зарубежных. В диссертации имеется 33 рисунков и 46 таблиц.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология туберкулеза у лиц старше 60 лет

Число пожилых людей повсеместно растет самыми быстрыми темпами в мировой истории [111]. По данным ВОЗ, удельный вес населения старше 65 лет среди всех возрастных групп в Европейском регионе увеличился с 15% в 2013 году до 16,7% в 2019 году [135]. К 2050 году ожидается, что доля населения планеты старше 60 лет почти удвоится - с 12% до 22%. Кроме того, к этому времени прогнозируется, что численность лиц 80 лет и старше вырастет втрое и достигнет 426 миллионов. Данная тенденция наблюдается в странах с высоким уровнем дохода, а в настоящее время также затрагивает страны с низким и средним уровнем дохода, причем в последних происходят наиболее заметные изменения [7, 19, 136]. В Российской Федерации за последние 10 лет произошел рост населения старше 60 лет с 27805 тыс. в 2013 году до 35146 тыс. в 2024 году [29].

В связи с высоким уровнем развития современной медицины за последние 20 лет, помимо увеличения продолжительности жизни населения, наблюдается патоморфоз многих заболеваний, в том числе туберкулеза. Увеличивается актуальность проблемы туберкулеза среди пожилых людей, которые в 21 веке являются социально активными. На фоне улучшения эпидемиологической ситуации в РФ со снижением заболеваемости туберкулезом [29, 76], доля больных туберкулезом старше 60 лет среди всех впервые выявленных больных увеличилась за период с 2015-2020гг на 24,8% [29]. По наблюдениям большинства авторов, учитывая увеличение продолжительности жизни населения, проблема туберкулеза у пожилых нарастает [8, 25, 40, 57, 71, 72, 81, 96, 101, 137]. В отчете Всемирной организации здравоохранения по туберкулезу отмечалось, что эпидемия туберкулеза заметно стареет, с постепенным увеличением числа случаев заболевания с возрастом и пиком среди лиц 65 лет и старше [136].

Внимание авторов из разных стран все больше привлекает проблема туберкулеза среди пожилых людей. Wu I.L., Chitnis A.S., Jaganath D (2022) исследовали эпидемиологические тенденции туберкулеза по возрастным группам в США и установили рост удельного веса случаев туберкулеза среди лиц старше 65 лет. Несмотря на снижение уровня заболевания за период 2000-2020гг, показатели среди данной возрастной группы остаются неизменно выше, чем в других возрастных группах. Такие же эпидемиологические особенности установлены в Японии, где наиболее высокий удельный вес среди всех впервые выявленных больных приходится на возрастную группу старше 64 лет, при этом треть от всех зарегистрированных случаев составляют лица в возрасте 80-89 лет [128]. Отечественные авторы также обратили внимание на возрастающие проблемы туберкулеза пожилых в отношении диагностики, лечения [25, 51, 71].

У пожилых больных туберкулезом есть особенности распределения по полу в зависимости от возраста. По данным ВОЗ, среди впервые выявленных пожилых больных туберкулезом преобладают мужчины. Такие особенности отмечают в своих исследованиях разные зарубежные авторы [82, 86; 102, 110, 113, 116, 127, 130, 138]. Отечественные авторы в своих исследованиях получили противоречивые результаты. Ряд авторов установили преобладание мужчин среди пациентов пожилого возраста больных туберкулезом [18, 71; 74]. В исследовании Дейкина О. Н., Перфильев А. В., Мишин В. Ю. и др. (2015) удельный вес мужчин и женщин был примерно одинаковый (48,1% и 51,9% соответственно). По данным отечественных и зарубежных авторов, среди лиц старше 75 больший удельный вес занимают женщины [52, 118, 132].

В научной литературе недостаточно раскрыта эпидемиология туберкулеза у пожилых. Отсутствует повозрастная структура туберкулеза среди лиц старше 60 лет. Не представлены показатели бактериовыделения, полостей распада у пожилых больных. Имеющиеся данные ограничены

малыми выборками, когортные исследования проводились на базе отдельных отделений, больниц.

1.2. Особенности патогенеза туберкулеза у лиц старше 60 лет

В патогенезе туберкулеза пожилых ведущую роль авторы отдают эндогенной реактивации [1, 18, 22, 66, 88, 114, 128]. Однако группа авторов Xin H., Zhang H., Liu J. et al. (2019) рассуждают о возможностях экзогенной суперинфекции среди этой возрастной группы. К факторам риска развития туберкулеза у пожилых людей относят анатомо-физиологические особенности, сопутствующие заболевания, а также социальные факторы [17, 33, 86, 87, 120]. Возрастные изменения претерпевают все системы органов: костно-суставная, сердечно-сосудистая, эндокринная, нервная системы и другие [3, 13, 14, 16, 42, 47, 54, 58, 75].

Иммунная система у лиц старше 60 лет имеет свои особенности. Не так давно было введено понятие «inflammaging», которое дословно переводится как «старение на фоне воспаления» [10]. Оно характеризуется хроническим, неразрешимым характером системного воспаления и применимо по отношению к развитию туберкулеза у пожилых людей. Данное состояние является предрасполагающим фактором для развития активного туберкулеза. Ключевым патогенетическим звеном инфламэйджинга является immunosenescence – «оксидативный стресс» [20, 103, 122].

Иммунологическое старение сопровождается лимфопенией из-за сниженного образования Т-клеток в тимусе, а также из-за нарушения способности активированных Т-клеток к иммунологической памяти, что обуславливает биологическую восприимчивость пожилых людей к заболеванию туберкулезом [5, 83, 92, 108, 115, 124]. В стареющем организме наблюдается дисфункция клеточного иммунитета, повышены уровни TNF, IL-6, IL-12, а макрофаги находятся в состоянии повышенной активности из-за увеличения воспалительных цитокинов [94, 97, 126]. Однако Ault R., Dwivedi V., Koivisto E. et al. 2018 получили другие результаты, вопреки

выдвинутой им гипотезы о нарушении периферического Т-клеточного иммунитета как важного звена развития активного туберкулеза у пожилых. Авторы не наблюдали снижения специфичных для МБТ Т-лимфоцитов или измененной продукции цитокинов, но отмечено повышение количества лимфоцитов и моноцитов у пожилых больных туберкулезом [103]. Tavares S.M., Junior Wde L., Lopes E. et al. 2014 исследовали иммунологический фенотип в пожилом возрасте, установили, что у соматически здоровых пожилых снижены показатели CD8+, CD4+, CD3+. Аналогичные результаты получили Fukushima K., Akagi K., Kondo A. et al. (2022) у 30% больных туберкулезом старше 65 лет уровень CD4+ был ниже 200 кл/мкл.

Бронхолегочная система претерпевает изменения с возрастом. В связи с упомянутыми ранее усилением воспаления и окислительного стресса, происходит нарушение гомеостаза легких. На фоне увеличения альвеолярного мертвого пространства, длительного текущего воспаления, иммуностарения наблюдается снижение мукоцилиарного клиренса, выработки слизи, разрушение альвеолярных перегородок, снижение эластичности, фагоцитоза, миграции и пролиферации наивных Т-клеток, а также изменения в составе поверхностно-активных веществ, продукции цитокинов и хемотаксисе [50, 107, 117, 134].

На развитие туберкулеза у данного контингента влияют сопутствующая патология. К одним из наиболее значительных в развитии туберкулеза являются возраст-ассоциированные заболевания легких, такие как хроническая обструктивная болезнь легких [45]. Как правило, пожилой человек имеет как минимум 2 сопутствующих заболевания. В структуре коморбидной патологии у больных туберкулезом старше 65 лет чаще регистрируются заболевания желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, центральной нервной системы [21, 24, 25, 41]. Di Gennaro F., Vittozzi P., Gualano G. et al. (2020) проводили ретроспективное исследование, включающее 106 пациентов старше 65 лет с туберкулезом, наблюдавшихся в Национальном институте инфекционных заболеваний

Италии с января 2016-декабрь 2019гг. Ими было установлено, что 44% этой категории пациентов страдали сахарным диабетом, хронической почечной недостаточностью, онкологией или имели в анамнезе прием иммуносупрессивной терапии [90].

Особую роль в развитии туберкулеза группа авторов Olmo-Fontánez A.M., Turner J. (2022) уделяет социальным факторам. К ним были отнесены нахождение в домах-интернатах, экономические проблемы, некачественное питание, зависимости. Среди данной возрастной группы есть лица, за которыми необходимы постоянный уход и наблюдение, им не предоставляется возможным самостоятельно посещать лечебно-профилактического учреждения в силу ограниченности передвижения, и они регулярно не обследуется на туберкулез.

Таким образом, лица старше 60 лет представляют группу риска по развитию туберкулеза в силу анатомо-физиологических особенностей, коморбидных заболеваний, социальной незащищенности. Угнетение клеточного иммунитета, снижение фагоцитоза, оксидативный стресс, нарушение гомеостаза легких, множественная сопутствующая патология, экономические трудности, недостаточность питания, ограниченность передвижения – все вышеперечисленное предрасполагает пожилой организм к эндогенной реактивации туберкулезной инфекции. В литературе не встретилась систематизация факторов риска и анализа их совокупности для выделения более узких групп риска данной возрастной категории.

1.3. Особенности клиники и диагностики туберкулеза у лиц старше 60 лет

Туберкулез пожилого и старческого возраста описан в академической литературе 1930 – 1980 - х гг. [11, 15, 28, 30, 48, 52, 78]. Данной проблеме Рабухин А.И. (1978) уделял особое внимание. Вне зависимости от распространенности туберкулезного процесса, у больных пожилого и старческого возраста наблюдались чаще, чем в молодом и среднем возрасте

проявление интоксикационного (слабость, потливость) и бронхолегочного синдромов (кашель, одышка). Однако кровохарканье и лихорадка, напротив, встречались реже, чем у пациентов других возрастных групп. В современной литературе туберкулез пожилых характеризуется атипичностью и сглаженностью клинических симптомов [32, 49, 53, 56, 69, 102]. Авторы также говорят о том, что лихорадка у пациентов пожилого возраста встречается реже, чем у пациентов среднего возраста [23, 102]. Интоксикационный синдром отмечается у всех больных туберкулезом пожилого возраста, выраженный бронхолегочный синдром выявляются по данным Скороваровой Н. И., Логинова А. В. (2015) в 69,7% случаев. Начало заболевания чаще подострое, но может встречаться острое и бессимптомное начало [46, 71, 112].

Авторы описывали различную структуру форм туберкулеза у лиц старше 60 лет. В конце XX века Рабухин А.И. (1978) отмечал, что в структуре форм туберкулеза среди пожилого и старческого возраста преобладают очаговая и инфильтративная формы. Современные авторы наблюдали все формы туберкулеза, но чаще встречался инфильтративная (58-75%) и диссеминированная формы (18,3-19,8%) [31, 46, 60, 71]. Отдельные авторы отмечали относительно высокий удельный вес внелегочных форм туберкулеза у пожилых [44, 68, 70, 90].

Противоречивы данные литературы об удельном весе деструкции и бактериовыделении у лиц старше 60 лет. Дейкина О. Н., Перфильев А. В., Мишин В. Ю. и др. (2015) наблюдали деструкции в 39,6% случаев среди пожилых больных. Шпрыков А. С., Сутягина Д. А., Долгова М. А. (2021) наблюдали более часто бактериовыделение среди пожилых больных - в 52,7% случаев. Частота выявления бактериовыделения по данным различных публикаций колебалась у пожилых от 37 до 78% случаев [46, 60, 64, 71].

Verma A.K., Yadav R.N., Kumar G. et al. (2022) установили, что лекарственная устойчивость МБТ среди пожилых больных туберкулезом встречалась в 22,3% случаев. При этом монорезистентность МБТ встречалась

в 9,8% (8,3% к изониазиду, 1,5%-рифампицину), множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) МБТ в 12,5%. Скороварова Н. И., Логинов А. В. (2015) отмечали большую частоту встречаемости лекарственно устойчивого туберкулеза среди пожилых больных – 46,5% случаев, из них 32,5% - МЛУ МБТ. Дейкина О. Н., Перфильев А. В., Мишин В. Ю. и др. (2015) среди впервые выявленных больных туберкулезом старше 60 лет лекарственную устойчивость МБТ наблюдали в 70,6% случаев, из них 23,5% - монорезистентность МБТ, 20,6% - полирезистентность МБТ, 26,5% - МЛУ МБТ. Значительные колебания в удельном весе пациентов с бактериовыделением, полостями распада, лекарственной устойчивости МБТ объясняются тем, что выборки впервые выявленных больных ограничивались отделениями, больницами, что не в полной мере отражает характерную структуру форм туберкулеза и не дает представление об особенностях туберкулезного процесса у пожилых в настоящее время.

По наблюдениям Haranghy L., Szemenyei C. (1978) туберкулез у пожилых чаще протекает с осложнениями, по сравнению с другими возрастными группами. Дейкина О. Н., Перфильев А. В., Мишин В. Ю. и др. (2015) наблюдали у пожилых больных туберкулезом хроническое легочное сердце, кровохарканье. Однако Hussein T., Yousef L.M., Mohammad A. (2013) установили, что кровохарканье значительно реже наблюдалось у группы пожилого возраста, чем у пациентов среднего возраста. В то же время, Di Gennaro F., Vittozzi P., Gualano G. et al. (2020) отметили большую частоту встречаемости кровохарканья у пациентов с туберкулезом старше 75 лет, чем в возрастной группе 65-75 лет.

Большинство авторов наблюдали у больных туберкулезом пожилого возраста распространенный характер процесса с поражением одной доли легкого и более [4, 39, 60, 71, 85, 104].

В гемограмме пожилого больного туберкулезом характерных изменений не выявлено, также, как и у всех больных туберкулезом. Возможно развитие анемии, лейкоцитоза, сдвига лейкоцитарной формулы

влево. Дейкина О. Н., Перфильев А. В., Мишин В. Ю. и др. (2015) при исследовании клинической картины туберкулеза пожилых отметили, что в анализах крови у третьей части пациентов имелся лейкоцитоз, у 25% анемия, у 10% палочкоядерный сдвиг. Результаты наблюдения Шпрыкова А. С., Сутягиной Д. А., Долговой М. А. (2021) аналогичны: лейкоцитоз у 30%, у 23% анемия. Изменения в биохимическом анализе крови у пожилых больных туберкулезом при выявлении малоизучены. В доступной литературе данных нет.

Иммунодиагностика у лиц старше 60 лет имеет свои особенности. С возрастом чувствительность к туберкулину снижается. Туберкулиновые пробы не обладают высокой значимостью при диагностике туберкулеза у пожилых также, как и у пациентов старше 18 лет любого возраста. Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) показала себя информативной среди лиц молодого возраста, но среди больных туберкулезом старше 74 лет Поздеева Н.В., Кококвихина И.А., Аниховская О.Н. наблюдали положительные пробы только у половины пациентов, среди них наблюдались и гиперергические реакции. По данным зарубежным авторов, кожные пробы с туберкулином (2-5ТЕ) не информативны для лиц старше 65 лет. Так, WAN Rong, LI Ming-wu, LAI Ming-hong et al. (2015) положительные результаты были лишь у 57% пожилых больных туберкулезом. Аналогичные результаты получили Cho K., Cho E., Kwon S. et al. (2012) – 36% положительных результатов среди лиц старше 65 лет с туберкулезом.

Sun B.-B., B.-B & Zhao, L.-M & Ma et al. (2015) проводили сравнительный анализ диагностической значимости T-SPOT.TB и кожных тестов с туберкулином (2ТЕ). Было установлено, что у больных туберкулезом старше 60 лет большую информативность показал T-SPOT.TB в сравнении с туберкулиновыми пробами с 2ТЕ [121, 125, 140]. Sun B.-B., B.-B & Zhao, L.-M & Ma et al. (2022) продемонстрировали, что результаты T-SPOT.TB у пожилых не зависят от объема поражения, полостей распада. Однако могут

оказывать влияние на T-SPOT.TB прием противотуберкулезных препаратов более 1 месяца, снижение уровня CD4+, а также снижение тромбоцитов [98, 109, 139].

В Японии в качестве скрининга населения на туберкулез вместе с туберкулиновыми пробами используют квантифероновые тесты [62, 127]. Однако, авторами сообщается о ложных результатах IGRA-тестов у пожилых [88; 91]. Cho K., Cho E., Kwon S. et al. (2012) отметили, что среди лиц старше 65 лет квантифероновый тест не информативен: 36% положительных результатов в сравнении с 71% среди лиц среднего возраста больных туберкулезом. Но Fukushima K., Akagi K., Kondo A. et al. (2022) наблюдали высокую специфичность IGRA-тестов у лиц старше 65 лет и говорили о необходимости использовать данные методы в качестве диагностики туберкулеза у всех больных, в том числе пожилых. В исследовании Xin H., Zhang H., Liu J. et al. 2019 проводили скрининг пожилого сельского населения с помощью квантиферонового теста. Среди 20486 здоровых лиц старше 65 лет положительный результат иммунологического теста наблюдался в 20,79%, но пациенты не были дообследованы. У данной категории пациентов чаще наблюдались курение, перенесённые туберкулез и силикоз, гепатит В и С в анамнезе [138].

Не изучены факторы риска по туберкулезу у пожилых пациентов, кроме общеизвестных – контакты с больными туберкулезом, прием иммуносупрессивной терапии, ВИЧ-инфекция, сахарный диабет и др. Cheng J., Sun Y.N., Zhang C.Y. et al. (2020) к факторам риска у пожилых также отнесли индекс массы тела ниже 18,5. В связи с распространенностью туберкулезной инфекции среди лиц старше 65 лет Xin H., Zhang H., Liu J. et al. 2019 предлагают выделить критерии для узкого обследования пожилых лиц, однако алгоритм обследования не разработан, группы риска не сформированы.

Большинство авторов отмечают, что при рентгенологическом обследовании большого туберкулезом пожилого возраста чаще наблюдаются

атипичные рентгенологические признаки, что ведет к ошибочным диагнозам: пневмония, рак и т.д. [59, 84, 100, 102, 104, 129]. Komiya K., Yamasue M., Goto A. et al. 2022 отмечали у пожилых больных туберкулезом трудности в дифференциальной диагностике туберкулеза и внебольничных пневмоний у пожилых больных. У пожилых больных туберкулезом чаще наблюдали воздушную бронхограмму, эмфизему, полости, увеличение внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ), чем у пожилых больных внебольничной пневмонией. С одинаковой частотой встречались синдром «матового стекла» в верхних отделах, эмфизема, бронхоэктазы. При внебольничных пневмониях у пожилых чаще поражение локализовалось в нижних долях, чем у пожилых больных с туберкулезом, хотя верхние доли у данных групп пациентов поражались одинаково часто [104]. Дейкина О. Н., Перфильев А. В., Мишин В. Ю. и др. (2015) отмечали, что распространенность туберкулезного процесса у больных старше 60 лет ограничивалась 1-2 сегментами в 35,8% случаев, 1-2 долями в 38%, 3-5 долями в 28,4%. Komiya K., Yamasue M., Goto A. et al. (2022) наблюдали у пациентов пожилого возраста с туберкулезом поражение от 2 до 5 сегментов, в среднем – 3, что больше, чем у пациентов пожилого возраста с внебольничной пневмонией. Шпрыков А. С., Сутягина Д. А., Долгова М. А. (2021) чаще наблюдали у пожилых больных туберкулезом поражение 1 доли (31,2%), поражение 2 долей и более встречалось в 10,8%. Все авторы указывали на наличие кальцинатов во ВГЛУ и легочной ткани в 10,4-34,4% случаев, фиброза в 41,5-76,3% случаев [25, 43, 71, 104, 123].

К особенностям клиники аденогенного старческого туберкулеза, развивающегося в зоне ОТИ авторы относили редкую встречаемость лихорадки, а также позднюю диагностику в связи со стертой клинической картины и масками сопутствующей патологии [2, 9, 12, 27, 61, 63, 77, 79]. Однако не изучены современные особенности старческого туберкулеза на фоне снижения общей заболеваемости туберкулезом [73].

Большое дифференциально-диагностическое значение для выявления туберкулеза у пациентов, в том числе у пожилых является исследование мокроты. Hussein T., Yousef L.M., Mohammad A. (2013) отметили, что выявление туберкулеза у пожилых больных при микроскопии мокроты значительно меньше, чем у лиц молодого возраста, но культуральные методы показали себя иначе: положительный результат у 13,7% пожилых больных и 4,8 у пациентов среднего возраста. В исследовании Гольдштейна В.Д. (2013) микобактерии туберкулеза были обнаружены у 61,3% больных пожилого возраста, из них 71,9% с помощью микроскопии с окраской по Цилю-Нильсону, у 1,8% - люминесцентным методом, а у 28,3% - только культуральным методом. Не все пациенты с подозрением на туберкулез могут качественно собрать образцы мокроты. В таких случаях диагностика туберкулеза является сложной задачей и часто требует инвазивных процедур, таких как бронхоскопия. В доступной литературе недостаточно информации о применении фибробронхоскопии (ФБС) у пожилых больных. Кольникова О. В., Гудова С. В. (2020) описали изменения при бронхоскопии у больного 62 лет туберкулезом бронха: бронходулярный свищ правого главного бронха, значительно выраженный катаральный эндобронхит. Немаловажным является микробиологическое исследование смывов бронхов во время ФБС. Hussein T., Yousef L.M., Mohammad A. (2013) наблюдали выделение ДНК МБТ у 8,9% больных туберкулезом старше 65 лет, что значительно больше, чем у больных туберкулезом среднего возраста. Проблема получить мокроту для исследования у значительной части пожилых пациентов и отсутствие возможности выполнить бронхоскопию с забором материала на микробиологическое и гистологическое исследование приводит к поиску других возможностей диагностики. По наблюдениям ряда авторов у пожилых пациентов возможно использовать исследование кала на микобактерии туберкулеза. По данным Konno A., Narumoto O., Matsui H. et al. (2019), Abaye G.E., Abebe T., Worku A. et al.(2017), Kokuto H., Sasaki Y., Yoshimatsu S.

(2015) этот анализ обладает такой же диагностической ценностью, как и анализ мокроты.

Пожилые люди, как правило, имеют два и более сопутствующих заболевания, которые могут являться причинами развития туберкулеза и часто становятся «масками» туберкулеза. Что в свою очередь, приводит к поздней диагностике туберкулеза. Многие авторы отмечали преобладание поражения сердечно-сосудистой системы в структуре сопутствующих заболеваний у больных туберкулезом старше 60 лет [18, 25, 37, 52, 72]. Шпрыков А. С., Сутягина Д. А., Долгова М. А. (2021) установили, что у пожилых больных туберкулезом в 67,7% встречается патология сердца, в 60,2% - хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), в 30,1% - сахарный диабет. Noh C.S. (2019) отметил преобладание сахарного диабета и артериальной гипертензии с одинаковой частотой встречаемости (18,2%) у больных туберкулезом старше 65 лет. Дейкина О. Н., Перфильев А. В., Мишин В. Ю. и др. (2015) получили другие результаты. Большинство пациентов пожилого возраста с туберкулезом страдали патологией желудочно-кишечного тракта (65%), причем ведущими были заболеваниями желудка и желчного пузыря. Часто у пациентов старше 60 лет причиной сопутствующей патологии был атеросклероз сосудов, из-за чего у них наблюдалось полиорганное поражение с вовлечением двух и более систем органов [25]. Данные литературы по сопутствующей патологии у пациентов с туберкулезом старше 60 лет противоречивы.

Многие авторы отмечали значительную задержку диагностики у лиц пожилого возраста [95, 102, 119, 131]. Cruz-Hervert L.P., García-García L., Ferreyra-Reyes L. et al. (2012) установили, что сроки установления туберкулеза от появления жалоб туберкулеза у лиц старше 65 лет в среднем составляли 100 дней [89]. Авторы указывают на малую долю активного выявления при профилактических осмотрах [55, 95, 102]. Выявление туберкулеза у пожилых пациентов более, чем у трети происходит при обращении с жалобами интоксикационного и бронхолегочного характера. С

помощью профилактической флюорографии туберкулез выявляется не более, чем у 30% пожилых больных, по данным Шпрыкова А. С., Сутягиной Д. А., Долговой М. А. (2021) – 9%. Также заболевание выявляется при обследовании по поводу других заболеваний, например, пневмонии с неэффективными курсами антибиотикотерапии. Менее, чем у 6% диагноз устанавливается при аутопсии [25, 71].

Таким образом, по данным литературы клиника туберкулеза у лиц старше 60 лет описана недостаточно. Она характеризуется атипичностью клинических симптомов, отмечено преобладание интоксикационного синдрома. Исследователи наблюдали у пожилых больных распространенные формы туберкулеза с преобладанием диссеминированной и инфильтративной. Авторы сообщают, что коморбидная патология «маскирует» клинику туберкулеза у пожилых больных. Но в доступной современной литературе структура сопутствующей патологии у лиц старше 60 лет с туберкулезом не представлена в достаточном объеме, так как описано небольшое число случаев. Не отражены геронтологические синдромы у пациентов с туберкулезом старше 60 лет. Всеми авторами подчеркнуто, что диагностика туберкулеза у данной категории поздняя, отмечена малая доля активного выявления при профилактических осмотрах. Не изучена лучевая картина туберкулеза у лиц старше 60 лет. Отмечены трудности в дифференциальной диагностике с внебольничными пневмониями. Кожные пробы с туберкулином не информативны у данной группы больных. Противоречивые данные по информативности пробы с АТР для диагностики туберкулеза у лиц старше 60 лет. T-SPOT.TB показал большую информативность, чем пробы с туберкулином, но нет данных в литературе о сопоставлении данного метода с пробой с АТР у лиц старше 60 лет. IGRA-тесты показали также противоречивые результаты, регистрируются ложные результаты у пожилых больных. Исследование мокроты в возрасте старше 60 лет имеет трудности качественного сбора. В доступной литературе не изучена информативность доступных методов

выявления и диагностики туберкулеза у лиц старше 60 лет, не разработаны алгоритмы выявления туберкулеза у данной категории пациентов с учетом особенностей стареющего организма и особенностей течения туберкулеза.

Резюме

Анализ научной литературы по теме исследования показал, что изучение эпидемиологии, особенностей клинической картины и совершенствование выявления и диагностики туберкулеза среди лиц старше 60 лет представляет научно-практический интерес. Во всем мире говорят о нарастающих проблемах туберкулеза пожилых, однако эпидемиология туберкулеза среди данной возрастной группы недостаточно изучена и ограничена малыми выборками. Учитывая особенности пожилого организма, лица старше 60 лет – группа риска по развитию туберкулеза. Однако выявление и диагностика заболевания значительно затруднена и повсеместно отмечается поздняя диагностика туберкулеза у пожилых. Клинические проявления туберкулеза в пожилом возрасте стерты. Не изучено влияние на клинику геронтологических синдромов. Лучевая картина туберкулеза не имеет описаний в возрастном аспекте. Противоречивые данные о частоте бактериовыделения у пожилых больных туберкулезом. Одновременно известны проблемы сбора мокроты у пожилых больных, что снижает информативность этого ценного метода выявления и диагностики туберкулеза. Кожные тесты с туберкулином не информативны для диагностики. Проба с АТР показывает противоречивые результаты в диагностике туберкулеза у пожилых. В литературе нет данных о сопоставлении T-SPOT.TB с пробой с АТР у лиц старше 60 лет. Не описаны возможности бронхоскопии в диагностике. Не нашли отражение в литературе особенности биохимического анализа крови у пациентов с туберкулезом в данной возрастной группе. Следовательно, актуальным является изучение эпидемиологии туберкулеза у лиц старше 60 лет, описание клинической картины туберкулеза у лиц старше 60 лет во взаимосвязи с

геронтологическими синдромами. Требуется разработка наиболее информативных диагностических алгоритмов в отношении туберкулеза среди лиц старше 60 лет.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Материалы исследования

Исследование проведено на клинических базах кафедры фтизиатрии в рамках действующих договоров о сотрудничестве ФГБОУ ВО «Ярославского государственного медицинского университета» МЗ РФ в ГБУЗ ЯО «Ярославской областной клинической туберкулезной больнице» ДЗиФ ЯО 03/025 от 28.06.2013г. и ОГБУЗ "Костромского противотуберкулезного диспансера" ДЗиФ КО 01/271 от 29.05.2023г.

Материал и результаты исследования расположены в хронологическом порядке в соответствии с этапами проведенного исследования:

Первый этап исследования. Изучены эпидемиологические показатели туберкулеза у лиц пожилого в РФ, Центральном федеральном округе (ЦФО), Ярославской области в динамике за период 2014-2023 гг. Сведения были получены из отчетных форм №8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом», предоставленных сотрудничающим центром ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России. В отчетной форме №8 используется возрастная градация пациентов 55-64 лет, 65 лет и старше. Поэтому для анализа были доступны сведения только о лицах пожилого возраста старше 65 лет. Изучены сведения о 44837 44837 пациентах старше 65 лет с впервые выявленным туберкулезом за 2014 – 2023 гг. в РФ, из них 9156 пациентов старше 65 лет в ЦФО и 258 пациентов старше 65 лет в Ярославской области. Были проанализированы сведения о 3006 пациентах старше 65 лет с посмертно диагностированным туберкулезом за 2014-2023 гг. в РФ, из них 574 пациентов старше 65 лет в ЦФО, 17 пациентов старше 65 лет в Ярославской области. Данные получены из ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России в рамках действующего договора между ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России и ФГБОУ ВО Ярославского государственного медицинского университета» МЗ РФ от 18.10.2023г.

Второй этап исследования. Учитывая современную действующую в РФ и принятую ВОЗ возрастную классификации была изучена эпидемиология туберкулеза на территории Ярославской области с возрастной градацией, куда вошли пациенты старше 60 лет: 60-74 года – пожилой возраст, 75-89 лет – старческий, 90 лет и старше – долгожители. Данные собирались в режиме «ручной» выборке сведений о каждом пациенте. Изучена эпидемиология туберкулеза у лиц старше 60 лет за период 2014-2023гг (n=343) с оценкой структуры форм туберкулеза, доли бактериовыделения и деструкции, оценена лекарственная устойчивость МБТ, а также доля больных старше 60 лет среди умерших от туберкулеза на территории Ярославской области по данным медицинской документации. Изучены формы № 33 «Сведения о больных туберкулезом».

В исследовании на втором и последующих этапах использована современная возрастная классификация с включением лиц старше 60 лет.

Третий этап исследования. Изучены особенности выявления, клиники и диагностики туберкулеза у 478 больных старше 60 лет с впервые выявленным туберкулезом в 2014-2024гг в Ярославской и Костромской областях. В группе пожилого возраста (60-74 года) было 350 пациентов, в группе старческого возраста (75-89 лет) – 124 больных, долгожителей (старше 90 лет) - 4 больных. Возраст больных был от 60 до 97 лет, средний возраст составил 70,4 года (SEM = 0,82, SD = 7,04, median = 69).

Для изучения особенностей выявления, диагностики, клиники туберкулеза у лиц старше 60 лет была составлена группа сравнения среднего возраста (45-59 лет, n =204) с впервые выявленным туберкулезом за этот же период времени в Ярославской и Костромской областях с сопоставимыми формами туберкулеза с группой старше 60 лет (таблица 1). Статистически достоверных различий по формам в группах не установлено. У всех пациентов отсутствовала ВИЧ- инфекция.

Изучены особенности выявления, диагностики и клиники туберкулеза во взаимосвязи со старческой астенией. Из всех гериатрических синдромов

исследовалась старческая астения, как ключевой гериатрический синдром, который проспективно можно было оценить, в отличие от других составляющих гериатрического статуса. Определения мальнутриции, когнитивных нарушений были затруднены. Из 301 пациента с впервые выявленным туберкулезом, у которых был проведен скрининг на старческую астению у 51 пациента выявлена старческая астения, у 250 пациентов – не выявлено старческой астении.

Таблица 1. – Структура форм туберкулеза у лиц старше 60 лет и среднего возраста

Форма туберкулеза	Старше 60 лет, %	45-59 лет, %	P
Диссеминированный туберкулез	32,7	35,7	>0,05
Инфильтративный туберкулез	25,7	25,9	>0,05
Туберкулома	15,2	14,1	>0,05
Очаговый туберкулез	10,2	10,8	>0,05
Туберкулез верхних дыхательных путей (ВДП), трахеи и бронхов	2,4	1,6	>0,05
Туберкулезный плеврит	1,2	1,6	>0,05
Фиброзно-кавернозный туберкулез	1,4	-	>0,05
Казеозная пневмония	0,5	1,6	>0,05
Туберкулез ВГЛУ	1,2	-	>0,05
Кавернозный туберкулез	0,5	-	>0,05
Кониотуберкулез	1,2	-	>0,05
Внелегочный туберкулез	6,3	7	>0,05
Генерализованный туберкулез	1,5	1,6	>0,05

Четвертый этап исследования. Изучена диагностическая ценность иммунологических тестов (проба Манту с 2 ТЕ, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР), Т-SPOT.TB тест) у больных старше 60 лет в сравнении с их информативностью в среднем возрасте. Иммунодиагностика туберкулеза была проведена у 195 больных старше 60 лет, из них 80 пациентам проведена реакция Манту с 2 ТЕ и 195 проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР). Т-SPOT.TB тест был выполнен 20 пациентам, из них 10 пациентов с отрицательным результатом пробы с АТР, 10 пациентов – с положительным результатом пробы с АТР. Иммунодиагностика среди больных среднего возраста была проведена у 119 пациентов, среди них 37 больным - реакция Манту с 2 ТЕ, 82 - проба с АТР.

Пятый этап исследования. Изучены факторы риска, которые способствовали развитию активного туберкулеза у 76 больных старше 60 лет с впервые выявленным туберкулезом в 2014-2024гг в Ярославской и Костромской областях из медицинской документации. Была составлена группа сравнения – условно здоровые – 76 пациентов старше 60 лет обследованных по территориальному контакту, не имеющие в анамнезе диагноза туберкулез. На основании выделенных факторов риска был разработан алгоритм для своевременного выявления туберкулеза для врачей ОЛС у лиц старше 60 лет.

2.2. Методы исследования

При изучении эпидемиологии в РФ, Центральном федеральном округе (ЦФО), Ярославской области в динамике 2014-2023 гг. оценивали долю туберкулеза органов дыхания и внелегочных форм туберкулеза, бактериовыделение, долю случаев туберкулеза, установленных посмертно. Проведено сплошное когортное исследование 343 больных старше 60 лет с впервые выявленным туберкулезом в 2014-2024гг в Ярославской области, 133 больных старше 60 лет с впервые выявленным туберкулезом в 2014-2024гг в Костромской области, 204 больных среднего возраста с впервые выявленным туберкулезом в 2014-2024гг в Ярославской и Костромской

областях. Изучен архив первичной медицинской документации: истории болезни, амбулаторные карты, рентгенологический и кт – архив, в противотуберкулезной службе когорты пациентов старше 60 лет и лиц среднего возраста, заболевших туберкулезом в Ярославской и Костромской области в 2013 – 2024 году.

Проспективное наблюдение пациентов проводилось с использованием общепринятых во фтизиатрии методов клинического, лабораторного и инструментального обследования, включая пробу с АТР, исследование мокроты методами простой микроскопии, посева на жидкие и плотные питательные среды, молекулярно-генетическими методами (Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых», 2022, 2024г). Дополнительно проведен T-SPOT.TB тест 20 пациентам старше 60 лет.

У пациентов была изучена клиника туберкулеза органов дыхания и внелегочных форм. Проведено сравнение основных симптомов, входящих в клинические синдромы – интоксикационный и бронхолегочный между группами пожилого, старческого возраста, долгожителей и среднего возраста.

Изучено влияние старческой астении на выраженность бронхолегочного и интоксикационного синдромов путем сравнения основных симптомов.

Старческую астению определяли с помощью опросника «Возраст не помеха», при сумме баллов более 5 (Клинические рекомендации «Старческая астения», 2018, 2024).

Проведена оценка объема поражения лёгочной ткани, массивности бактериовыделения и методы его выявления, лекарственной устойчивости МБТ, изучены размеры и количество деструкции, лабораторные показатели крови и мочи на момент выявления туберкулеза в группах пожилого, старческого возраста, долгожителей и среднего возраста, а также влияние старческой астении на данные показатели.

Изучены сроки и пути выявления туберкулеза от момента появления

жалоб и обращения за медицинской помощью. Проведена оценка информативности лучевых методов диагностики, иммунодиагностики, бронхоскопии, а также влияние старческой астении и множественной коморбидной патологии для выявления туберкулеза в группах пожилого, старческого возраста, долгожителей и среднего возраста.

Для выявления факторов риска развития туберкулеза у пациентов старше 60 лет были проведены факторный анализ, а также кластерный анализ методом K-Means Clustering. Для проверки статистической значимости различий между различными типами пациентов старше 60 лет использовали U-критерий Манна-Уитни.

Применена статистическая обработка информации при помощи программ Statistica 13.0. Использована описательная статистика. Вариационные ряды обследовали на нормальность распределения с использованием графического метода и критерия Лиллифорса. Проверка распределения по основным показателям в группах показала нормальное распределение и близкое к нормальному. Для оценки межгрупповых различий применяли критерий хи-квадрат Пирсона. Статистически значимыми считались значения $p < 0,05$. Дизайн исследования представлен на рисунках 1, 2, 3.

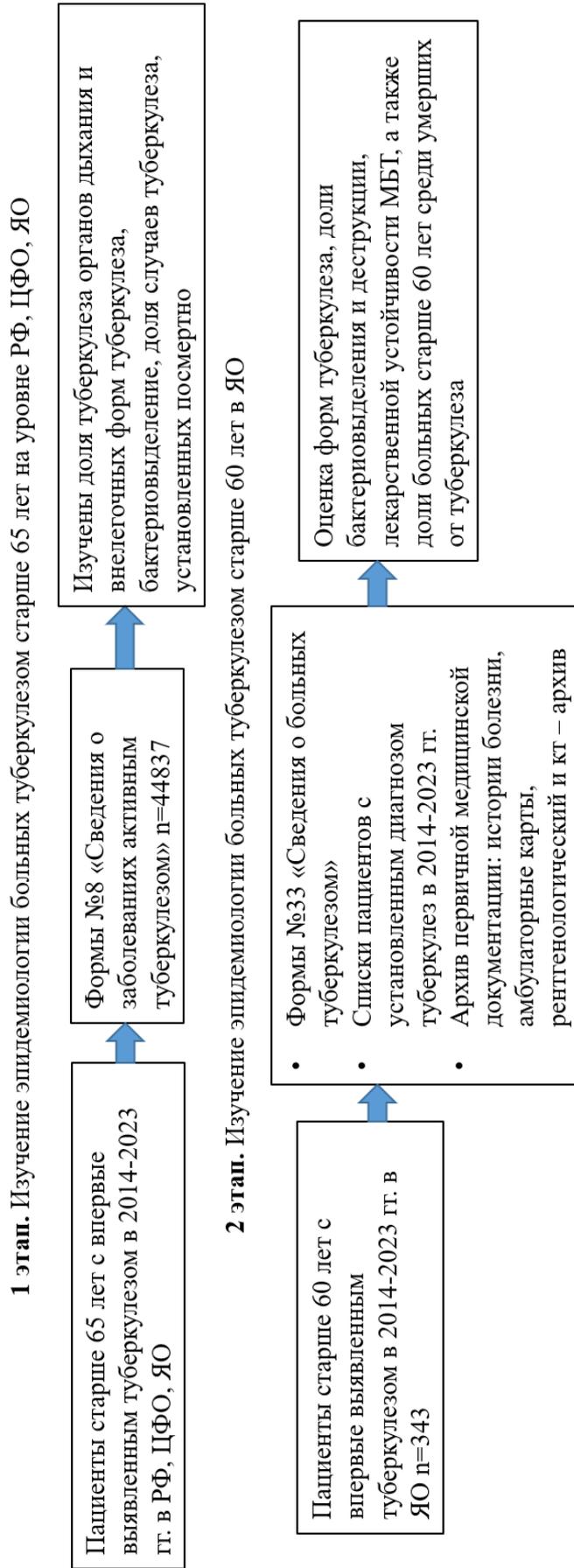


Рисунок 1. – 1 и 2 этап исследования

3 этап. Изучение особенностей выявления, диагностики, клиники туберкулеза у лиц старше 60 лет

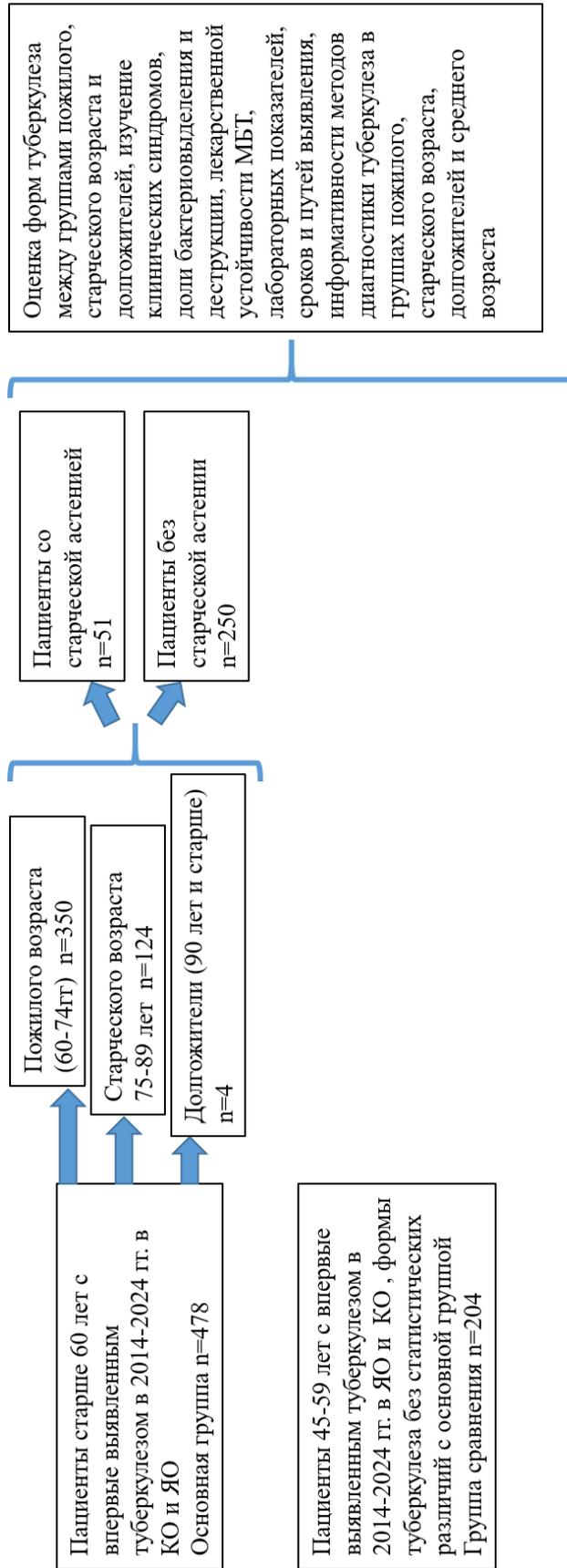


Рисунок 2. – 3 этап исследования

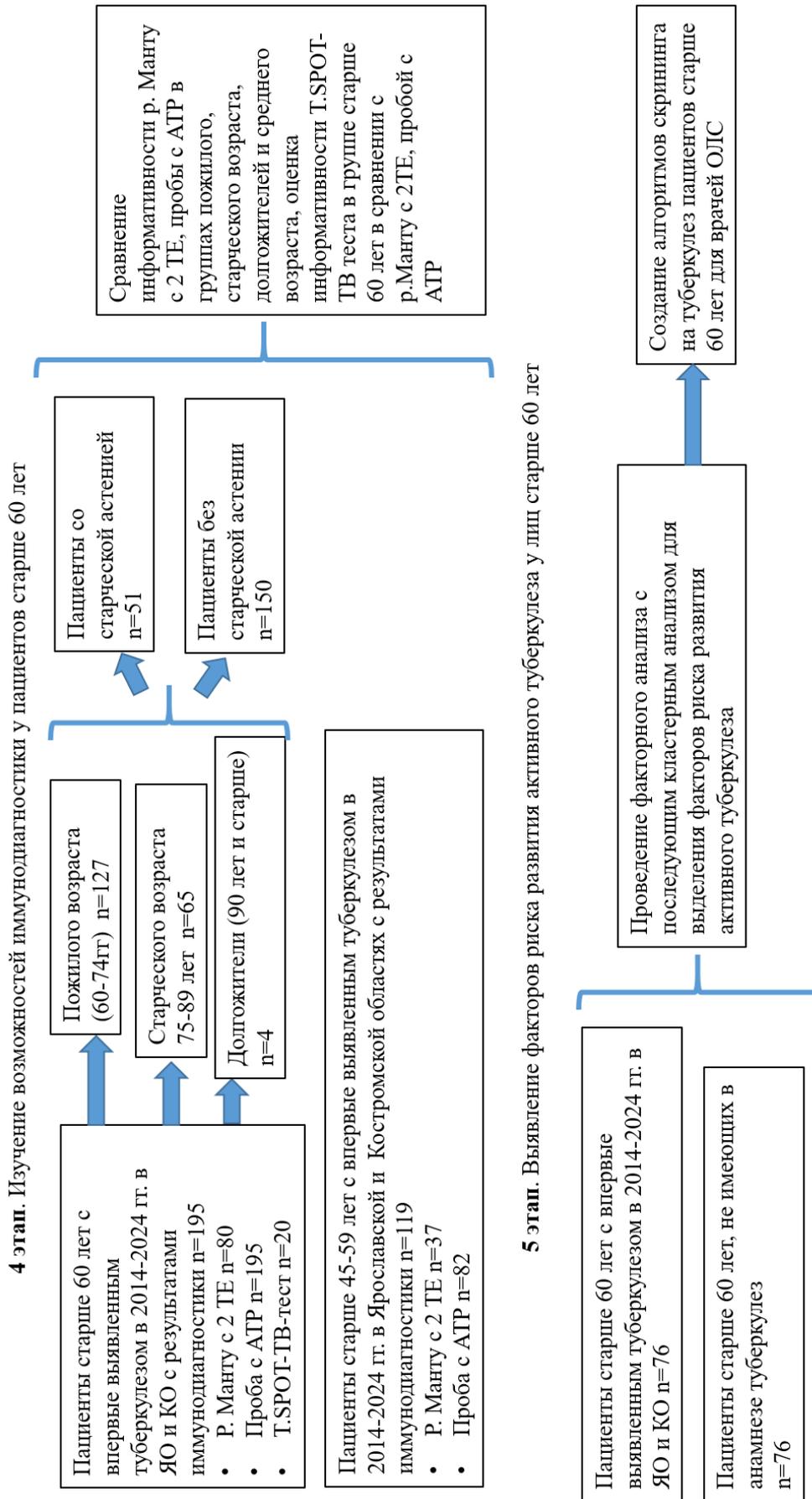


Рисунок 3. – 4 и 5 этап исследования

ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Изучена эпидемиология туберкулеза у лиц старше 65 лет в РФ, Центральном федеральном округе (ЦФО), Ярославской области (ЯО) в 2014-2023 гг. по данным форм №8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом». Более детально с оценкой форм заболевания изучена эпидемиология туберкулеза на территории ЯО с учетом возрастной классификации ВОЗ: 60-74 года – пожилой возраст, 75-89 лет – старческий, 90 лет и старше – долгожители. По формам №8 учитывались пациенты старше 65 лет, так как в данной статистической форме используется градация возраста: 55-64 лет, 65 лет и старше. При изучении эпидемиологии туберкулеза на территории Ярославской области учитывалась общепринятую возрастную классификацию ВОЗ: 60-74 года – пожилой возраст, 75-89 лет – старческий, 90 лет и старше – долгожители.

3.1. Эпидемиология туберкулеза у лиц старше 65 лет в 2014-2023гг. в РФ, ЦФО, Ярославской области

За период 2014-2023гг. наблюдается снижение заболеваемости как в РФ, в Центральном федеральном округе (ЦФО) и Ярославской области (ЯО) (рис. 4).

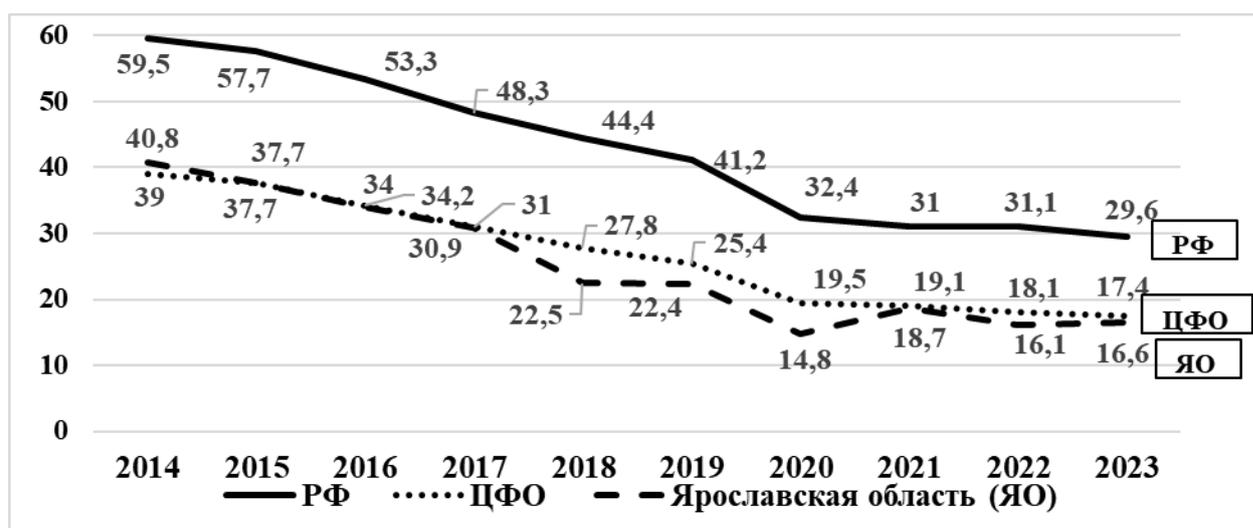


Рисунок 4. – Заболеваемость туберкулезом 2014-2023гг. в РФ, ЦФО, Ярославской области (ЯО) на 100 000 населения

Изучены сведения из отчетных данных, доступные для анализа о 44837 пациентах старше 65 лет с впервые выявленным туберкулезом за 2014 – 2023 гг. в РФ, из них 9156 пациентов старше 65 лет в ЦФО и 258 пациентов старше 65 лет в Ярославской области, сведения о 3006 пациентах старше 65 лет с посмертно диагностированным туберкулезом за 2014-2023 гг. в РФ, из них 574 пациентов старше 65 лет в ЦФО, 17 пациентов старше 65 лет в Ярославской области.

На фоне снижения заболеваемости туберкулезом всего населения абсолютное число случаев впервые выявленного туберкулеза у лиц старше 65 лет в РФ уменьшилось с 5002 до 4243 человек, в ЦФО с 1180 до 800 человек, в Ярославской области с 30 до 22 человек. Однако доля пациентов с туберкулезом старше 65 лет среди впервые выявленных пациентов с туберкулезом в России за период с 2014 по 2023 гг. постепенно возрастала с 5,8% и к 2023 г. составила 9,8%, что было в 1,7 раза выше по сравнению с 2014 г. ($p < 0,01$). В ЦФО доля пациентов старше 65 лет за этот же период времени возросла в 1,5 раза с 7,8 до 11,4 % ($p < 0,01$), в ЯО – в 1,9 раз – с 5,8 до 11% ($p < 0,01$) (рис. 5).

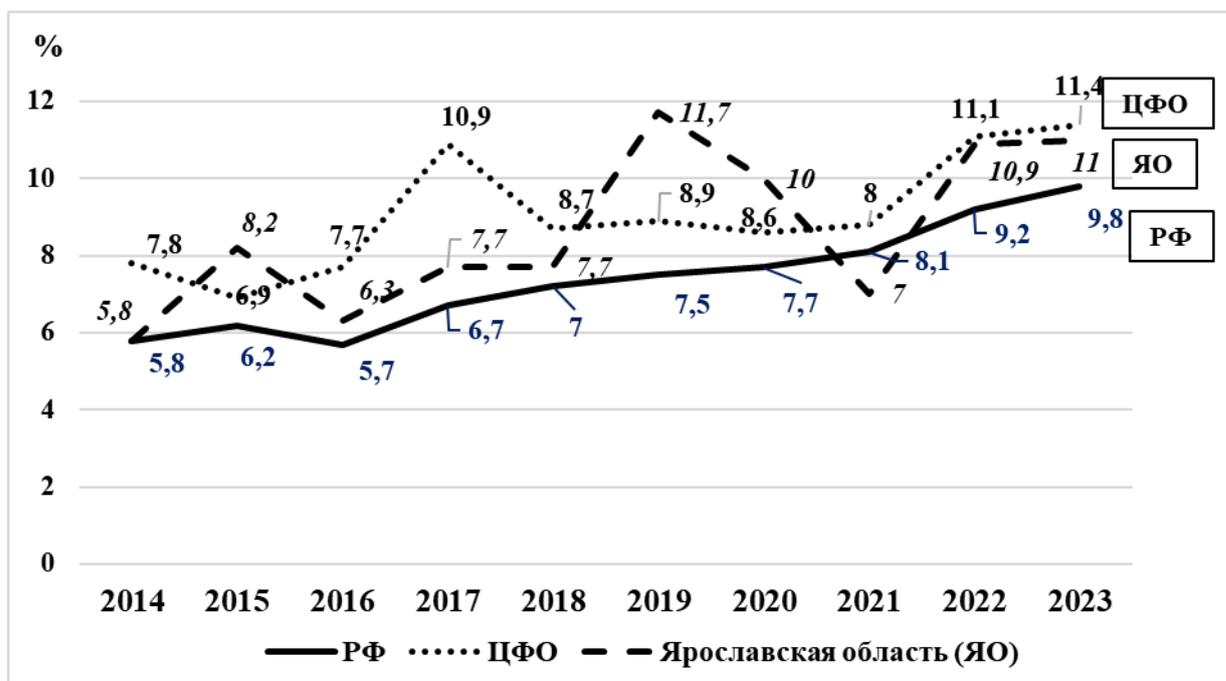


Рисунок 5. – Доля больных старше 65 лет среди всех впервые выявленных больных туберкулезом 2014-2023гг. в РФ, ЦФО, Ярославской области (ЯО)

В динамике данного показателя по ЯО наблюдалась выраженная неравномерность, обусловленная чередованием пикового значения в 2019 г. равного 11,7% с последующим образованием плато в 2018- 2021 гг. на уровне 8,8%, и ростом показателя в 2022-2023 гг. до 11%.

Соотношение туберкулеза органов дыхания и внелегочных форм в 2014-2023 гг. в структуре впервые выявленных пациентов с туберкулезом старше 65 лет в России в 2014-2023 гг. характеризовалось ростом доли туберкулеза органов дыхания, которая в 2023 г. составила 95,4% (в 2014 г. – 90,8%, $p < 0,01$) (рис. 6). Доля внелегочных форм туберкулеза за этот же период сократилась практически в 2 раза и в 2023 г. составила 4,6% ($p < 0,01$).



Рисунок 6. – Соотношение туберкулеза органов дыхания и внелегочных форм у впервые выявленных больных 65 лет в РФ в 2014-2023гг.

Доля пациентов старше 65 лет с бактериовыделением в России на протяжении 2014-2023 гг. была стабильной и составляла, в среднем, 49,2%

(рис. 7). В ЦФО доля пациентов старше 65 лет с бактериовыделением оставалась примерно на одном уровне, в среднем 48,7%, за исключением 2020 г. когда она снизилась до 29,2%. В ЯО доля пациентов старше 65 лет с бактериовыделением составила, в среднем, 41,8%, что меньше, чем показатели по РФ и ЦФО ($p < 0,01$). В ЯО наблюдалась выраженная неравномерность в динамике данного показателя, когда резкий рост в 2016 г. до 48,4% сменился резким снижением в 2017-2018 гг. до 31,8% и последующим возрастанием значений до 49,9 и 50% в 2022-2023 гг., что обусловлено, вероятно, территориальными проблемами диагностики туберкулеза у данной категории пациентов и влиянием пандемии COVID-19.

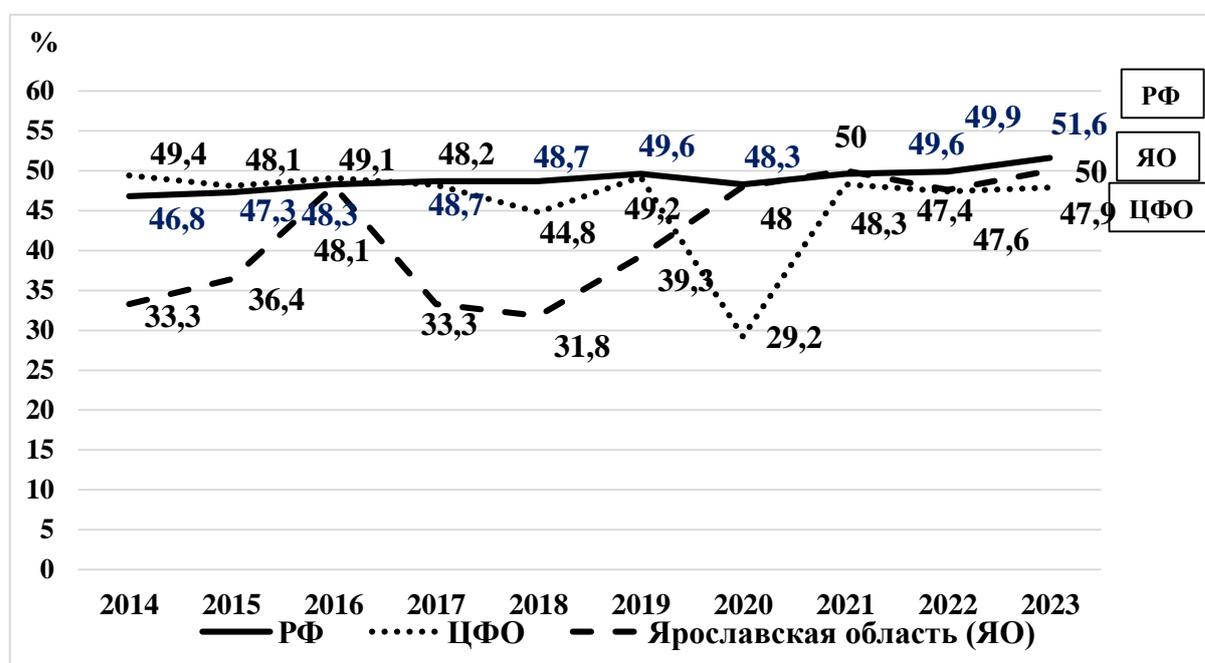


Рисунок 7. – Бактериовыделение у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания старше 65 лет в 2014-2023 гг. в РФ, ЦФО, ЯО

Абсолютное число случаев туберкулеза, установленного посмертно у лиц старше 65 лет за период 2014-2023 гг. в РФ увеличилось с 249 до 317 человек, в ЦФО уменьшилось с 71 до 68 человек, в Ярославской области - с 3 до 2 человек. Однако доля пациентов старше 65 лет, диагноз у которых был установлен посмертно, в России за период с 2014 по 2023 гг. возросла в 1,9 раза и в 2023 г. составила 33,3% среди всех случаев туберкулеза,

диагностированных посмертно ($p < 0,01$) (рис. 8). В ЦФО также доля пациентов старше 65 лет, диагноз у которых был установлен посмертно возросла в 1,6 раза и в 2023 г. до 30,6% ($p < 0,01$). В ЯО также наблюдался рост в 2 раза данного показателя с 16,7% в 2014 г. до 33,3% в 2023г. ($p < 0,01$). В ЯО отмечена хаотичная смена пиковых значений показателей в 2016-2017гг., составивших 37,5%, до нулевых значений в 2018 г. и последующим подъемом до 33,3% в 2019 г. ($p < 0,01$) и вновь резким снижением до 14,3% в 2021 г. ($p < 0,01$) и резким подъемом в 2022 г. до 50% ($p < 0,01$), что связано, вероятно, с территориальными проблемами диагностики туберкулеза у данной категории пациента и влиянием пандемии COVID-19.

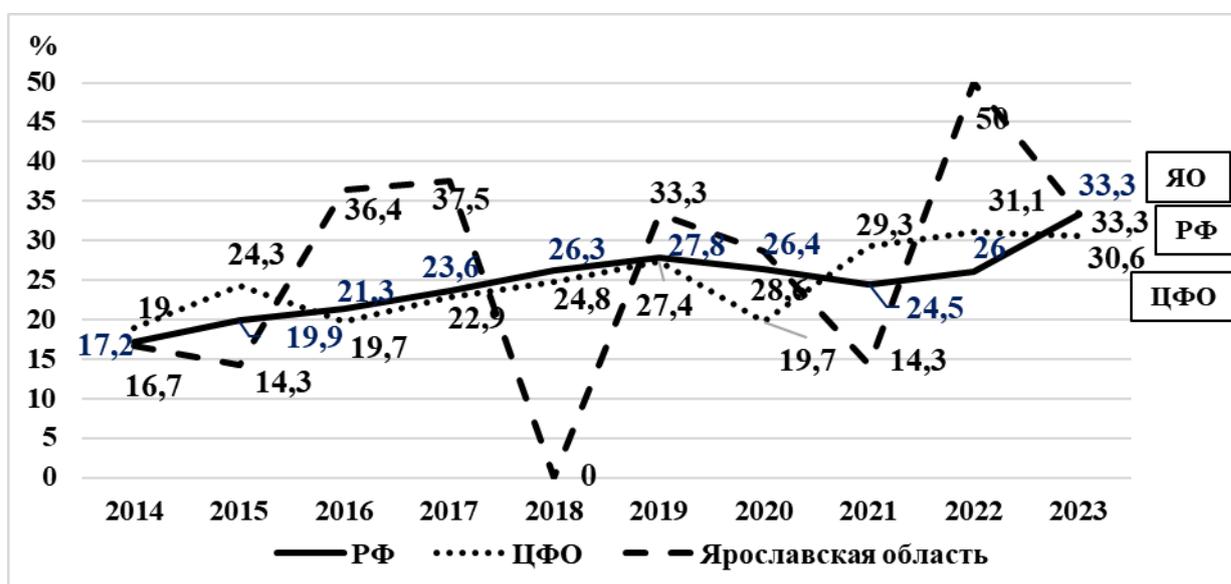


Рисунок 8. – Доля больных старше 65 лет диагностированных посмертно среди всех возрастных групп 2014-2023гг.

Таким образом, в 2014 – 2023гг. в РФ, ЦФО и ЯО на фоне снижения заболеваемости туберкулезом населения установлены сходные тенденции по нарастанию напряженности эпидемической ситуации у больных старше 65 лет:

- значительный, в 1,5 – 1,9 раза, рост доли пациентов данной возрастной группы среди впервые выявленных пациентов с туберкулезом до уровня 9,8-11,4%;
- снижение доли внелегочных форм в 2 раза до 4,6% по РФ;

- стабильная регистрация бактериовыделения в 50% случаев;
- увеличение в 1,6 – 2,0 раза доли пациентов старше 65 лет, диагноз у которых был установлен посмертно до 30,6 – 33%.

Выявленные изменения показывают возрастающую актуальность проблемы диагностики туберкулеза среди лиц старше 65 лет.

3.2. Эпидемиология туберкулеза у лиц старше 60 лет в 2014-2023гг. в Ярославской области

За период 2014-2023гг. зарегистрировано 3211 случаев впервые выявленного туберкулеза, среди них 343 (10,7%) случая у лиц старше 60 лет. Абсолютное число больных старше 60 лет среди всех впервые выявленных больных туберкулезом в 2014-2023гг. уменьшилось с 42 в 2014 году до 25 человек в 2023 году (рис. 9).

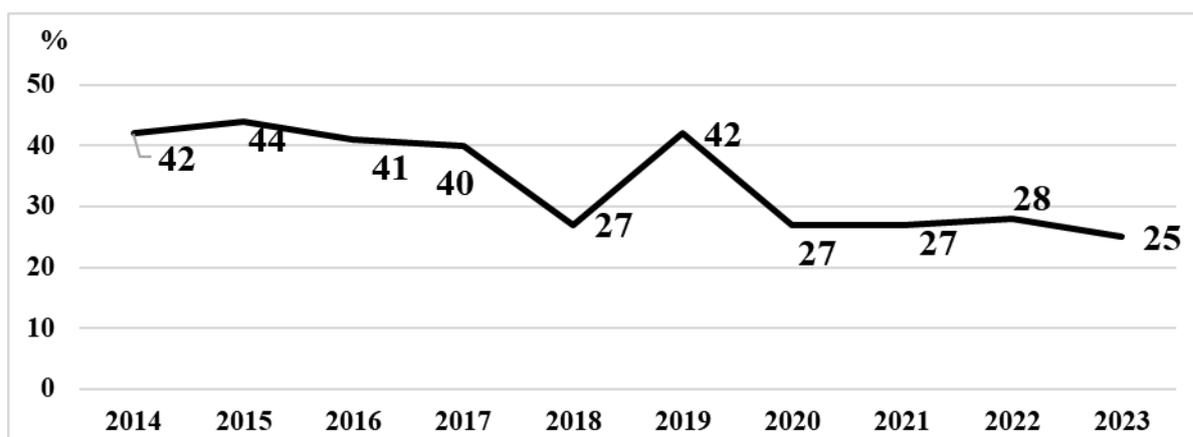


Рисунок 9. – Абсолютное число больных старше 60 лет среди всех впервые выявленных больных туберкулезом в 2014-2023гг. в Ярославской области

Однако доля пациентов старше 60 лет среди всех впервые выявленных больных туберкулезом увеличилась в 1,5 раза с 8,4% в 2014 году до 12,6% в 2023 году ($p < 0,05$) с колебаниями: увеличение до 14,9% в 2019 году ($p < 0,01$) с некоторым снижением в 2020г (11,2%) (рис. 10). Такие изменения данных, вероятно, связаны с влиянием эпидемии COVID 19, со снижением охвата профосмотрами на туберкулез и самоизоляцией лиц старше 60 лет, что привело в начале к снижению числа выявленных больных в связи с низкой выявляемостью в 2020 - 2021 гг. с последующим ростом в 2022 г.

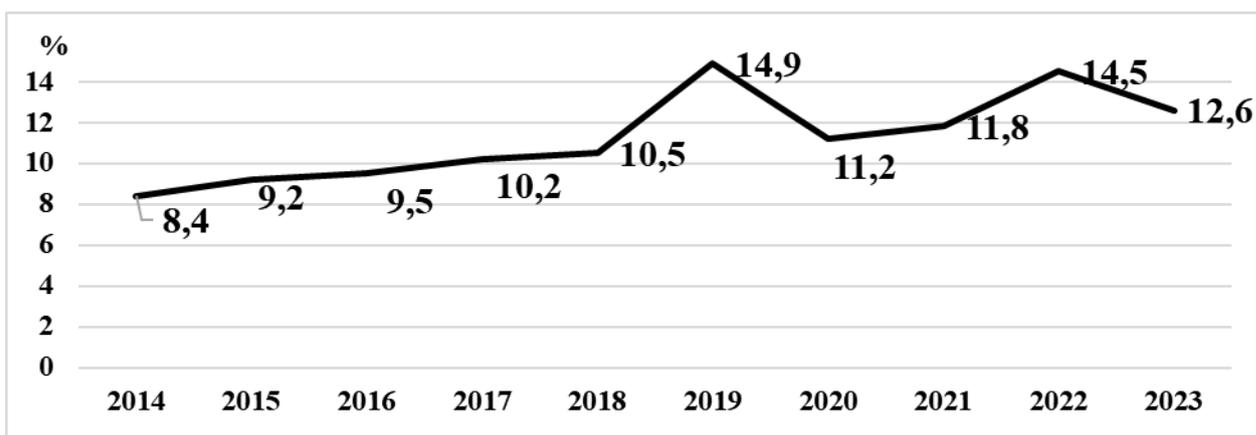


Рисунок 10. – Доля больных старше 60 лет среди всех впервые выявленных больных туберкулезом 2014-2023гг в Ярославской области

Возраст исследуемых пациентов был от 60 до 97 лет (средний 69,4 лет). Среди впервые выявленных больных туберкулезом старше 60 лет большую часть составляли пациенты пожилого (60-74 года) возраста (75%), а меньшую – старческого (75-89 лет) возраста (24,5%) и долгожители (90 лет и старше) (0,5%) (рис.11).

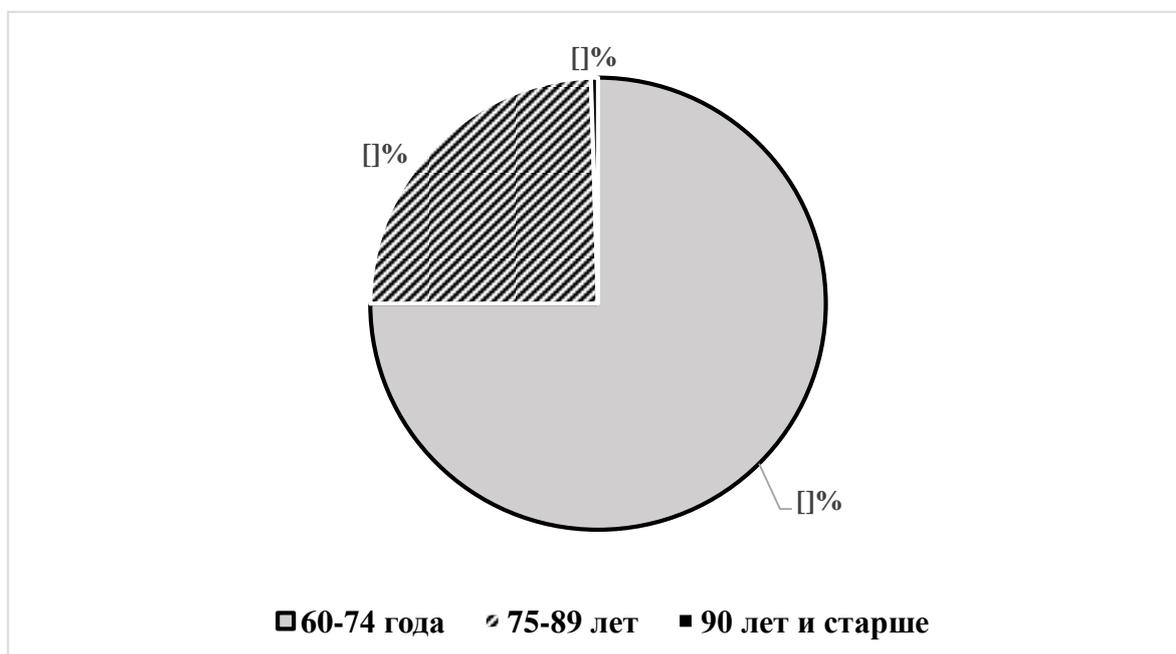


Рисунок 11. – Возрастная структура больных старше 60 лет среди всех впервые выявленных больных туберкулезом 2014-2023гг в Ярославской области

Среди впервые выявленных больных туберкулезом старше 60 лет было 42,8% женщин и 57,2% мужчин (рис. 12). Данное соотношение не типично

для больных туберкулезом среднего и молодого возраста, у которых значительно преобладают мужчины. В группе больных пожилого возраста (60-74 года) преимущественно были мужчины (64,5%), в то время как среди больных туберкулезом старческого возраста (75-89 лет) преобладали женщины (65,2%), мужчин было всего 34,8% ($p < 0,01$). Данное соотношение, вероятно, связано с тем, что среди всего населения в возрасте 75 лет и старше преобладают женщины, так они имеют большую продолжительность жизни (по данным РОССТАТ средняя продолжительность жизни женщин в РФ в 2023 году 78,74 года, мужчин- 68,04 года). Среди пациентов долгожителей были 1 женщина и 1 мужчина.

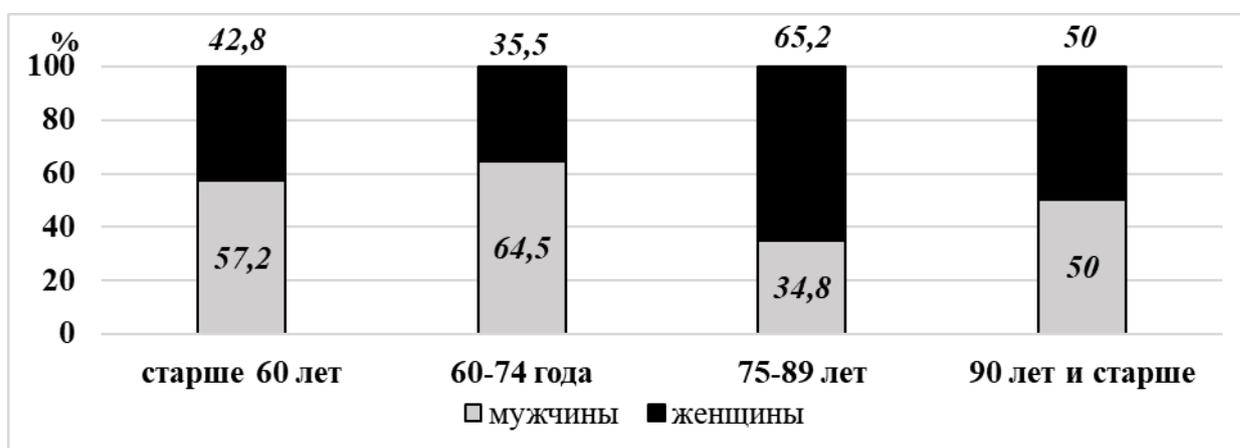


Рисунок 12. – Распределение по полу больных с впервые выявленным туберкулезом старше 60 лет в 2014-2023гг в Ярославской области

Больные проживали преимущественно в городе - 67,9%, реже в сельской местности - 31,3%, 1,1% больных не имели места жительства.

Туберкулез у лиц старше 60 лет представлен преимущественно туберкулезом органов дыхания - 91,5% (рис. 13). Внелегочные формы туберкулеза встречались в структуре туберкулеза от 0 до 14,6%. Колебания могут быть связаны с проблемами диагностики внелегочных форм.



Рисунок 13. – Доля туберкулеза органов дыхания и внелегочного туберкулеза в структуре форм у впервые выявленных больных 60 лет за 2014-2023гг по Ярославской области

В структуре форм туберкулеза у исследуемой когорты пациентов старше 60 лет наблюдались все формы туберкулеза, преобладали диссеминированная форма (32,1%) и инфильтративная форма (23,8%) (рис. 14). Наблюдался высокий удельный вес туберкулома (15,4%). Внелегочный туберкулез был у 10,4% пациентов.

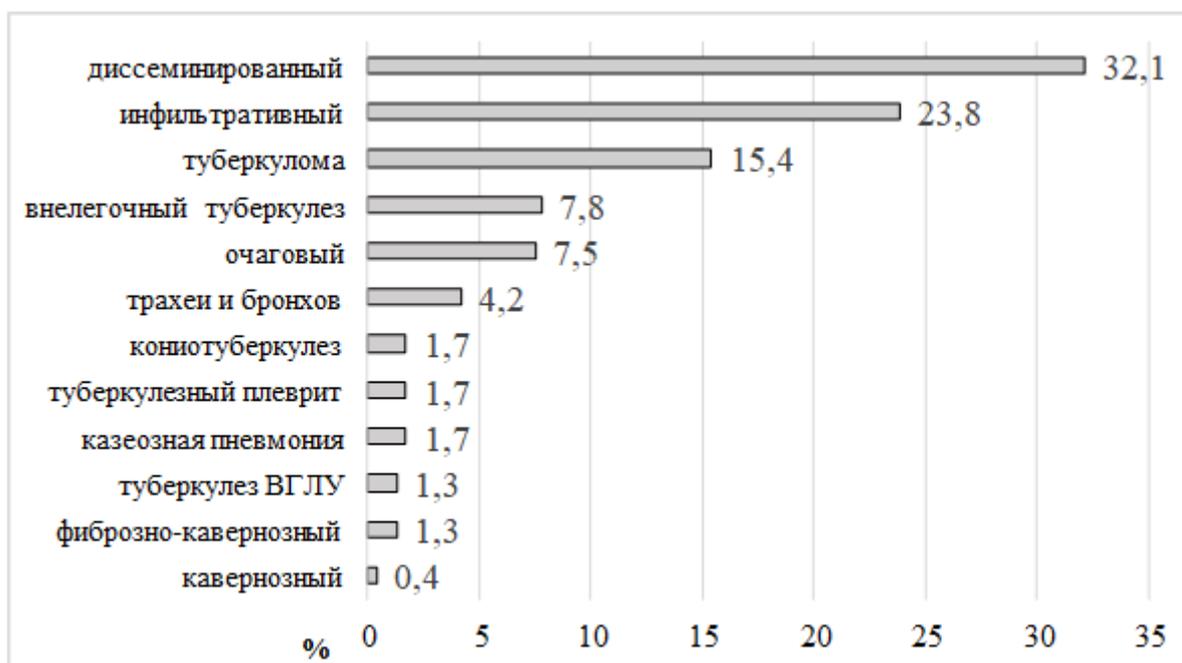


Рисунок 14. – Структура форм туберкулеза у впервые выявленных больных старше 60 лет 2014-2023гг. в Ярославской области

Структура форм туберкулеза органов дыхания в группах пожилого и старческого возраста была сходна с преобладанием диссеминированной и инфильтративной форм (рис. 15). Среди долгожителей встречались туберкулома и диссеминированный туберкулез.

В группе пожилого возраста чаще, чем в группе старческого встречался инфильтративный туберкулез (28,7% и 15,2%, $p < 0,01$), но реже внелегочный туберкулез (5,7% и 17,4%, $p < 0,01$). В старческом возрасте чаще, чем в пожилом возрасте встречался диссеминированный (32% и 28,7%, $p > 0,05$) и внелегочный (17,4% и 5,7%, $p < 0,01$) туберкулез, то есть в старческом возрасте имела тенденция к диссеминации и внелегочным локализациям.

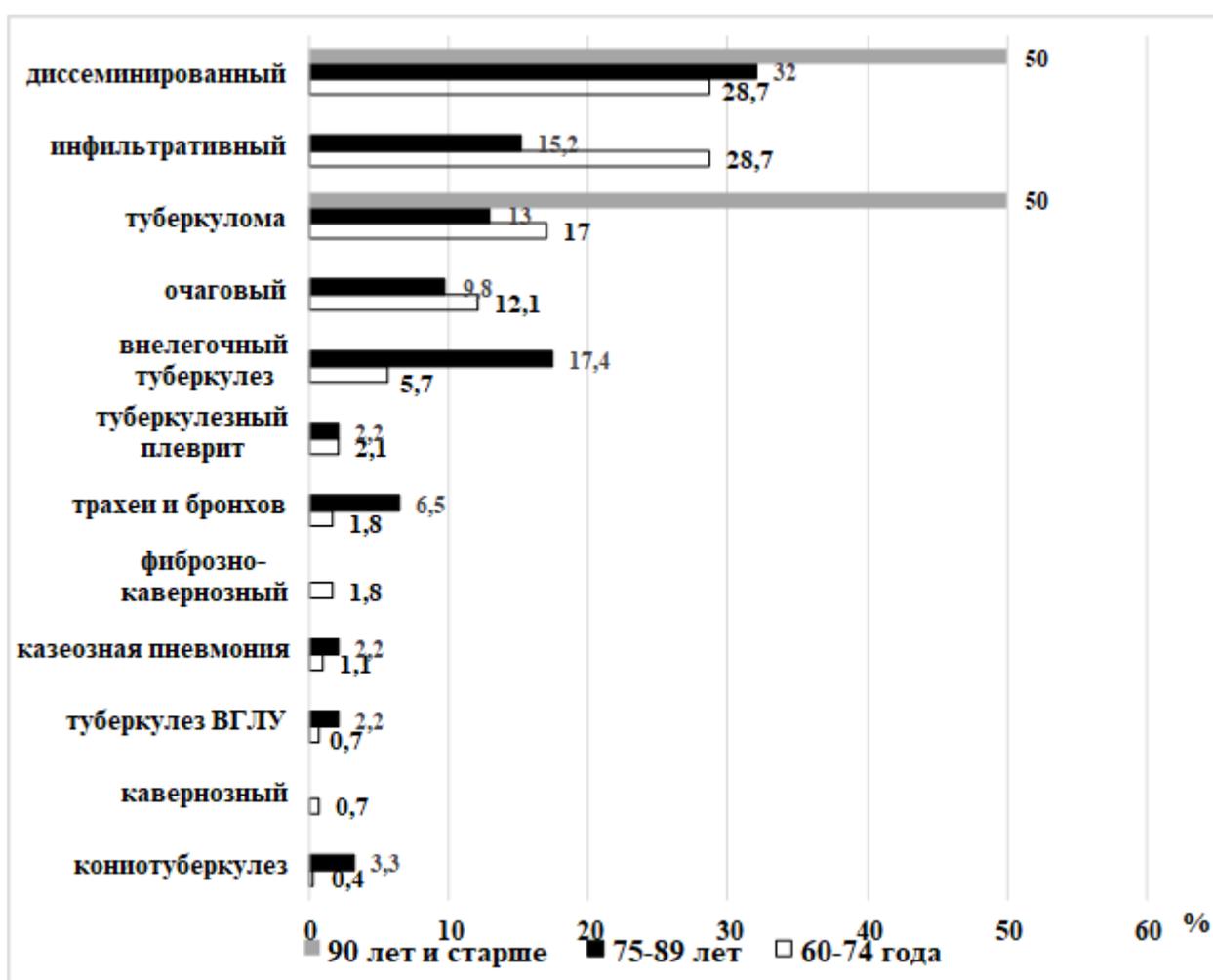


Рисунок 15. – Структура форм у впервые выявленных больных пожилого (60-74 года), старческого (75-89 лет) возраста и долгожителей (90 лет и старше) за 2014-2023гг по Ярославской области

Среди впервые выявленных больных внелегочным туберкулезом доля пациентов старше 60 лет увеличилась с 22,2% в 2014 г до 36,4% в 2019 г ($p > 0,05$) с последующими колебаниями: резким снижением в 2020 г до 11,1% и увеличением к 2021г до 22,2% ($p > 0,05$) (рис. 16). В 2022 и 2023гг. внелегочные формы туберкулеза отсутствовали. Данная проблема, вероятно, связана с гиподиагностикой внелегочных форм туберкулеза.

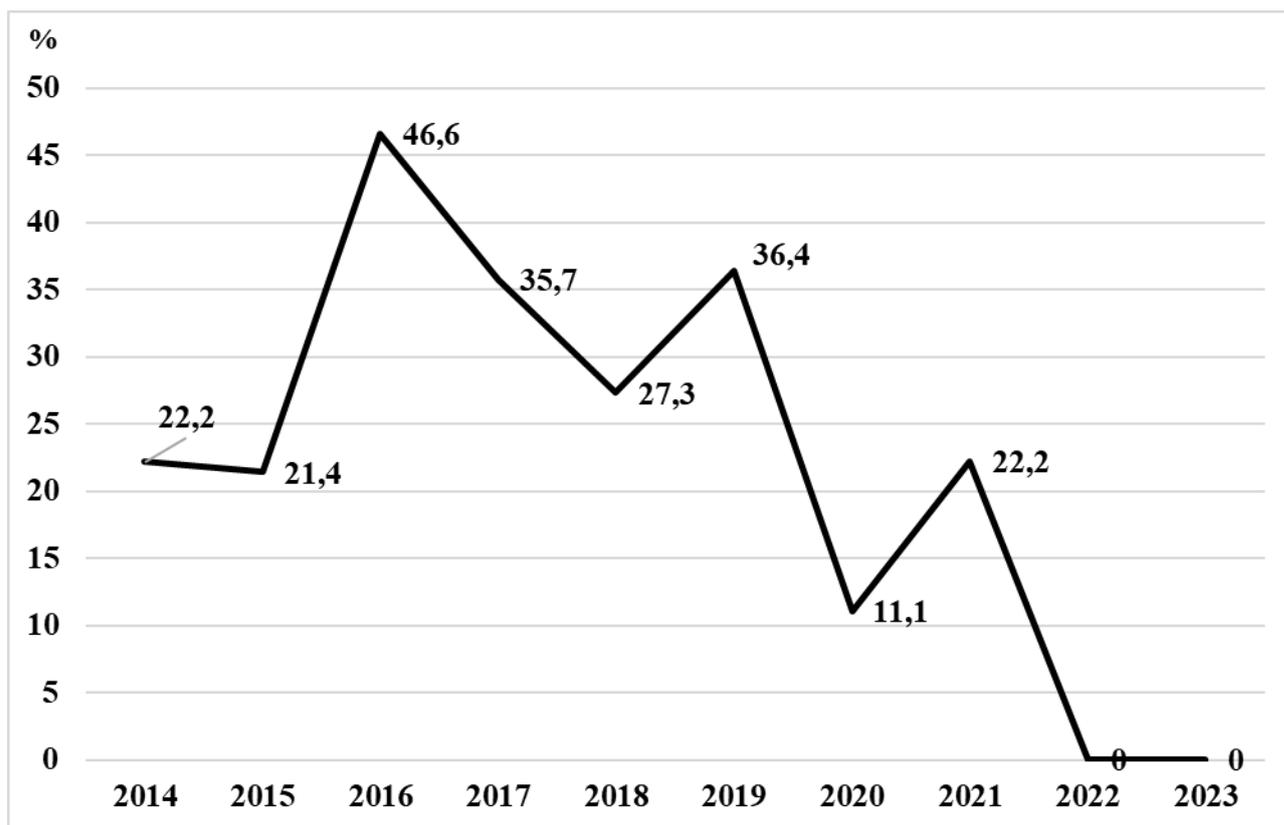


Рисунок 16. – Доля больных старше 60 лет среди впервые выявленных больных внелегочными формами туберкулеза в 2014-2023гг в Ярославской области

Бактериовыделение среди пациентов старше 60 лет, в среднем за 10 лет, встречалось в 39,1% случаев. В динамике за 10 лет отмечен резкий рост показателя в 2016г. до 53,7% и 2021 г. до 59,3% (рис. 17), что, вероятно, связано с проблемами выявления и обследования пациентов, в том числе в период пандемии коронавирусной инфекции. В целом среди лиц старше 60

лет с впервые выявленным туберкулезом бактериовыделение обнаружено у 40,5% в 2014 году и 48% в 2023 году ($p > 0,05$).

Среди всех впервые выявленных больных туберкулезом с бактериовыделением в 2014 – 2023 гг. в ЯО доля лиц старше 60 лет составила 10,8%.

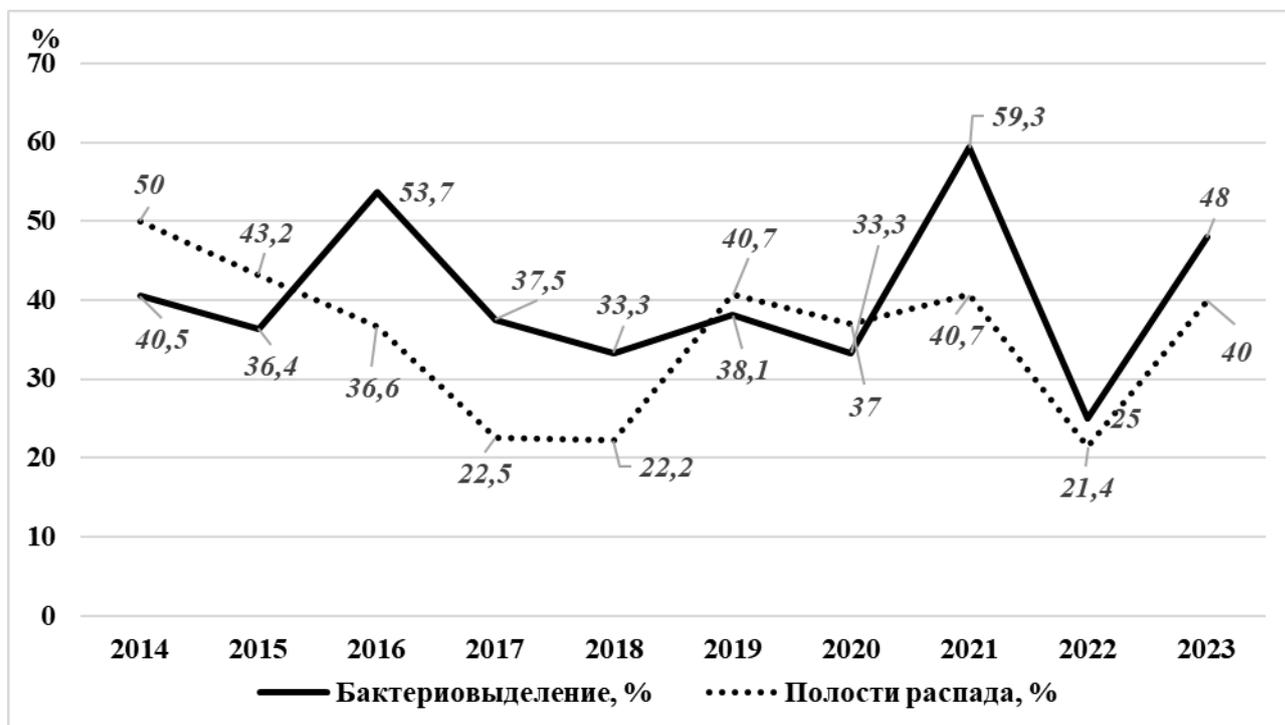


Рисунок 17. – Бактериовыделение и полости распада у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания старше 60 лет в 2014-2023гг по Ярославской области

Множественная лекарственная устойчивость МБТ (МЛУ МБТ) среди пациентов старше 60 лет за 10 лет, в среднем, встречалась в 6,7% случаев. Среди всех больных туберкулезом с МЛУ МБТ доля лиц старше 60 лет составила 4,2%. МЛУ МБТ среди впервые выявленных больных старше 60 лет встречалась реже в 2,4 раза, чем среди лиц среднего возраста (6,7% и 16% соответственно, $p < 0,01$). Редкое выявление МЛУ МБТ можно объяснить преимущественно эндогенной реактивацией процесса у пациентов старше 60 лет.

Деструкции легочной ткани у впервые выявленных больных туберкулезом старше 60 лет встречались в 40,2% случаев. Произошло уменьшение числа больных с полостями распада с 40,5% в 2014г до 21,4% в

2022 г с последующим резким ростом до 40% в 2023 году, что связано с поздней диагностикой легочного процесса. Данная динамика также не исключает влияния пандемии COVID-19.

Среди всех впервые выявленных больных туберкулезом в 2014 – 2023 гг. в ЯО с деструкциями удельный вес лиц старше 60 лет составил 11,9%.

Далее детально рассмотрены бактериовыделение и полости распада при выявлении туберкулеза у пожилых (60-74 года), лиц старческого возраста (75-89 лет) и долгожителей (90 лет и старше).

У больных пожилого возраста (60-74 года) с туберкулезом органов дыхания бактериовыделение встречалось в 38,6% случаев. Произошло небольшое уменьшение доли бактериовыделителей с 46,9% в 2014 году до 40% в 2023 году ($p > 0,05$, рис. 18). Деструкция легочной ткани среди больных пожилого возраста наблюдалась в среднем в 39,7% случаев. Доля пациентов, выявленных с полостями распада, достоверно снизилась с 59,4% в 2014 году до 35% в 2023 году ($p > 0,05$).

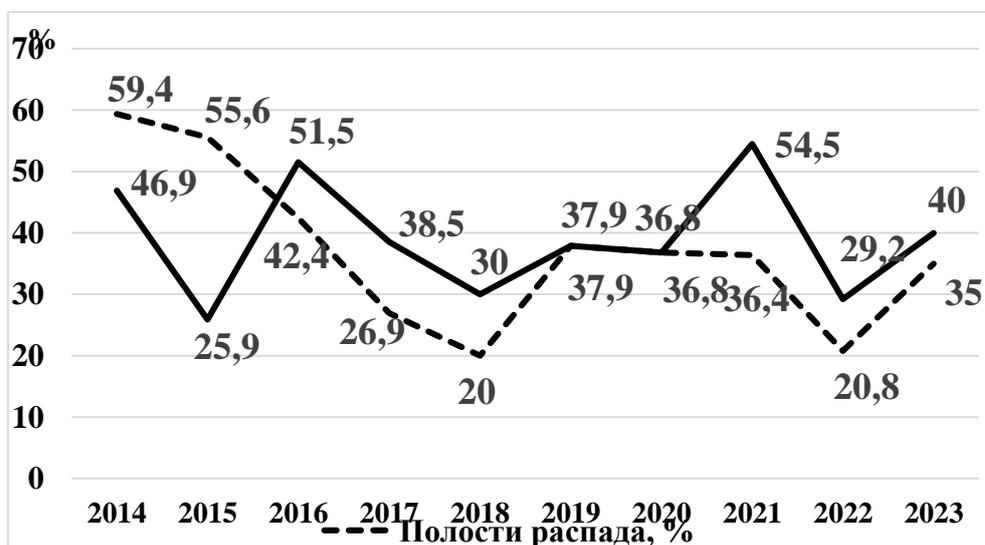


Рисунок 18. – Бактериовыделение и полости распада у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания пожилого возраста (60-74 года) в 2014-2023гг. в Ярославской области

Среди впервые выявленных больных старческого возраста (75 – 89 лет) с туберкулезом органов дыхания бактериовыделение встречалось, в среднем, в 40,2% случаев. Произошел рост доли бактериовыделителей в 4 раза - с 20% в 2014 году до 80% в 2023 году ($p < 0,05$) (рис. 19). Деструкции легочной ткани среди больных старческого возраста наблюдались, в среднем, в 28,3% случаев. Доля пациентов с полостями распада выросла в 3 раза - с 20% в 2014 году до 60% в 2023 году ($p > 0,05$). Наблюдаемые колебания бактериовыделения и деструкций можно объяснить несвоевременным выявлением и недостаточно качественной диагностикой туберкулеза в данной возрастной категории.

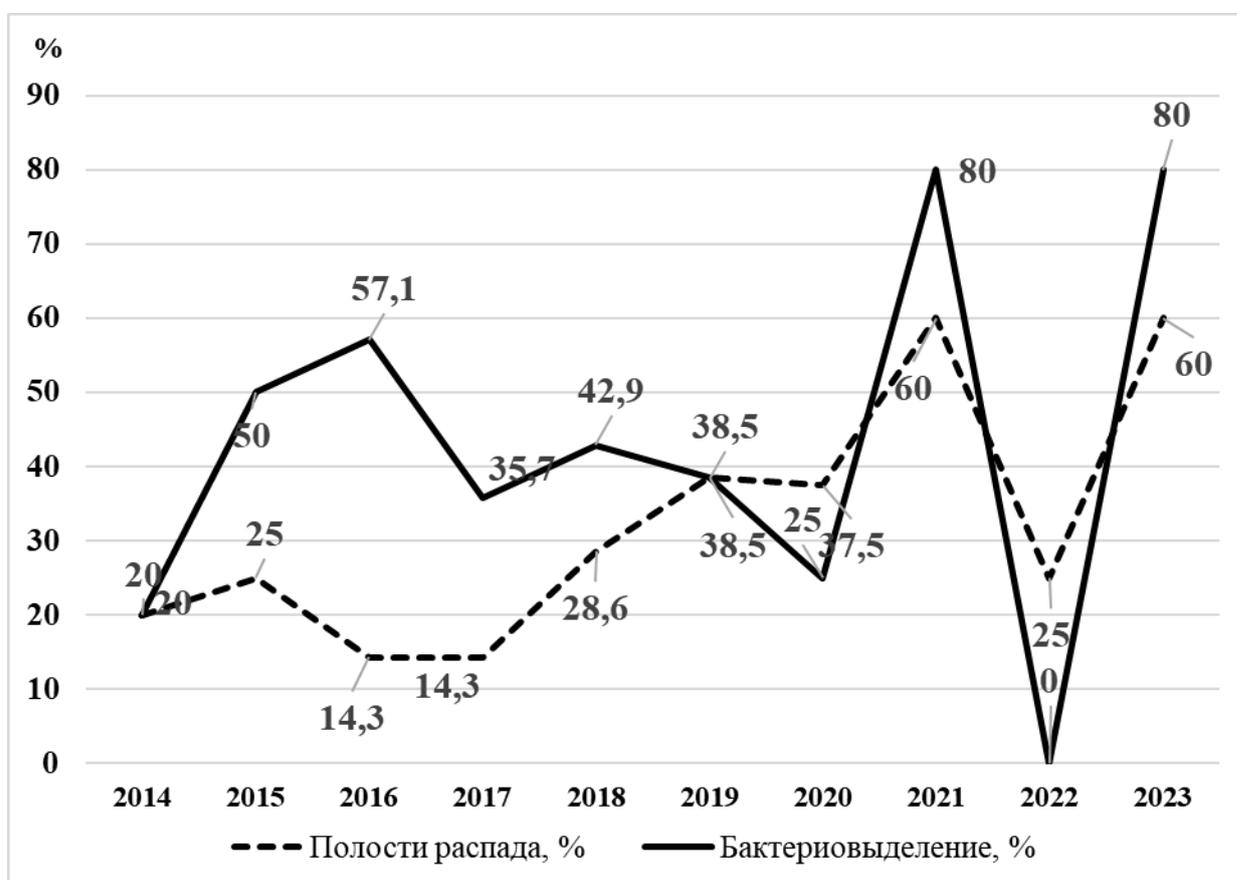


Рисунок 19. – Бактериовыделение и полости распада у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания старческого возраста (75-89 лет) в 2014-2023гг. в Ярославской области

Среди больных долгожителей туберкулезом органов дыхания бактериовыделение встречалось в 100% случаев. Деструкция легочной ткани была также у 100% больных (2 человека).

Среди всех больных, умерших от туберкулеза доля лиц старше 60 лет за период 2014-2023 года составила 25,2%. Этот показатель постепенно увеличивался с 22,5% в 2014 г до 24% в 2022г ($p > 0,05$) (рис. 20). Резкий скачок показателя произошел в 2023г до 42,4% $p < 0,05$). Не исключено влияние пандемии коронавирусной инфекции на развитие и позднюю диагностику туберкулеза.

Всего за 10 лет доля лиц, старше 60 лет, среди умерших от туберкулеза в ЯО выросла в 1,9 раза, что можно объяснить длительной задержкой диагностики туберкулеза у пациентов данной возрастной категории и выявлением распространенных процессов.

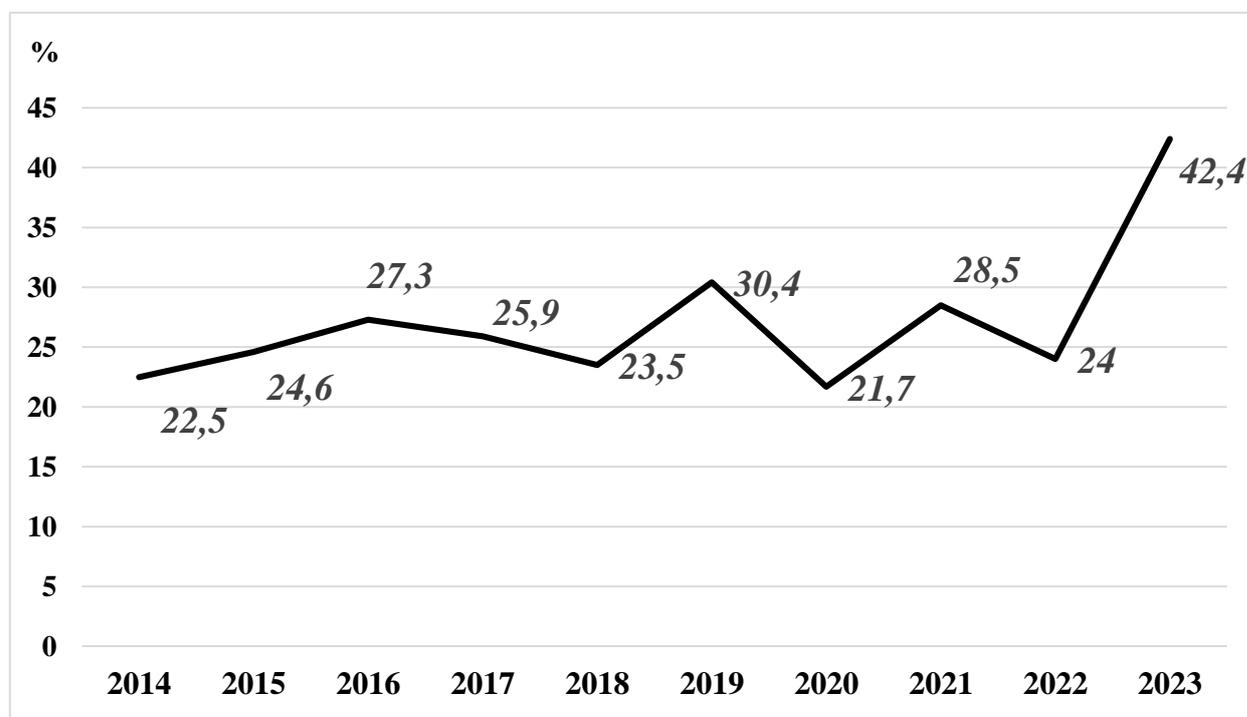


Рисунок 20. – Доля больных старше 60 лет среди умерших от туберкулеза 2014-2023гг по Ярославской области

Таким образом, выявлены особенности эпидемиологии туберкулеза у лиц старше 60 лет в ЯО в 2014-2023гг.:

- На фоне снижения абсолютного числа больных туберкулезом старше 60 лет наблюдался рост в 1,5 раза доли данной возрастной группы

среди всех впервые выявленных больных туберкулезом с 8,4% до 12,6% ($p < 0,01$)

– Среди впервые выявленных больных туберкулезом старше 60 лет пациенты пожилого возраста (60-74 года) составили 75% случаев, старческого возраста (75-89 лет) - 24,5% случаев и долгожители (90 лет и старше) – 0,5% случаев.

– Среди всех впервые выявленных больных туберкулезом старше 60 лет было 57,2% мужчин и 42,8% женщин. В группе больных пожилого возраста (60-74 года) преимущественно были мужчины (64,5%), в группе старческого возраста (75-89 лет) преобладали женщины (65,2%).

– Туберкулез был представлен в 91,5% случаев туберкулезом органов дыхания, всеми формами с преобладанием диссеминированной, инфильтративной форм и туберкулом. В старческом возрасте чаще встречался диссеминированный и внелегочный туберкулез.

– Бактериовыделение и деструкции встречались, в среднем, в 39,1% и 40,2% соответственно. МЛУ БТ диагностирована в 6,7% случаев от числа бактериовыделителей. В динамике за 10 лет у пожилых больных (60-74 года) наблюдалась тенденция к снижению доли бактериовыделителей и деструкций. У пациентов старческого возраста (75 – 89 лет) выявлена тенденция к росту бактериовыделителей и деструктивных процессов.

– Наблюдалось увеличение доли больных старше 60 лет среди умерших от туберкулеза в 1,9 раза с 22,5% до 42,4%.

Полученные данные свидетельствуют о нарастающем вкладе пожилых в эпидемиологию туберкулеза, о поздней диагностике туберкулеза и существующих проблемах выявления туберкулеза, особенно среди пациентов старческого возраста (75-89 лет). Увеличение доли пожилых среди умерших от туберкулеза до 42,4% подчеркивает чрезвычайную актуальность необходимости совершенствования более раннего выявления и диагностики туберкулеза у пациентов старше 60 лет.

Резюме

Исследование позволило выявить, что на фоне общего улучшения эпидемической ситуации по туберкулезу на всех уровнях РФ, ЦФО и ЯО в 2014 – 2023 гг. происходит увеличение доли лиц старше 60 лет среди впервые выявленных больных в 1,5 – 1,9 раза до уровня 9,8-12,6%. Поздняя диагностика заболевания, особенно среди пациентов старческого возраста (75-89 лет), приводит к росту числа бактериовыделителей, деструктивных процессов, а также росту доли лиц старше 60 лет среди умерших от туберкулеза до 42,4%.

Установлено, что у пациентов с впервые выявленным туберкулезом старческого возраста и пожилого имеются особенности туберкулезного процесса – преобладание разных форм туберкулеза.

Таким образом, исследование позволило выявить особенности эпидемиологии туберкулеза у лиц старше 60 лет, показывающие нарастающую, нерешенную проблему своевременного выявления и диагностики туберкулеза у пациентов данной возрастной группы, что определяет актуальность научного исследования по выявлению факторов риска и разработки алгоритма диагностики туберкулеза у пожилых, пациентов старческого возраста и долгожителей.

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ЛИЦ СТАРШЕ 60 ЛЕТ

4.1. Особенности клиники туберкулеза органов дыхания

Клинические проявления интоксикационного и бронхолегочного синдромов туберкулеза органов дыхания сравнили в исследуемых группах – пожилого, старческого возраста, долгожителей и среднего возраста.

Среди пациентов старше 60 лет интоксикационный синдром встречался у всех больных туберкулезом органов дыхания (таблица 2). На первый план выходили слабость (92,2%), потеря веса более 5 кг в течение 6 месяцев (67,5%) и потливость (43,5%). Данные симптомы были обусловлены, скорее всего, не только туберкулезным процессом, но и гериатрическими синдромами.

Таблица 2. – Клиника интоксикационного синдрома у больных туберкулезом органов дыхания у лиц старше 60 лет и среднего возраста

Клиника интоксикационного синдрома	60-74л, %	75-89г, %	90 и старше, %	Старше 60 лет, %	45-59 лет, %	P1	P2
	n=318	n=105	n=4	n=425	n=172		
Интоксикационный синдром	100	100	100	100	41,3	>0,05	<0,01
Слабость	91,8	93,3	100	92,2	21,5	>0,05	< 0,01
Потливость	41,8	46,7	100	43,5	11	>0,05	<0,01
Повышение температуры до фебрильных цифр	4,1	-	-	3,1	11	<0,01	<0,01
Повышение температуры до субфебрильных цифр	16,7	13,3	-	15,8	12,8	>0,05	>0,05
Потеря веса более 5 кг в течение 6 месяцев	65,4	72,5	100	67,5	19,8	>0,05	<0,01

n – абсолютное количество пациентов

P1 - достоверность различий при сравнении группы пожилого и старческого возраста

P2 - достоверность различий при сравнении группы пациентов старше 60 лет и среднего возраста

Слабость была выражена до полной потери способности к самообслуживанию (не вставали с кровати) у 15,8% пациентов старше 60 лет, резкого ограничения способности к самообслуживанию (вставали с кровати, но требовалась помощь, не могли себя обслужить) у 76%. Потеря веса более чем на 5 кг за последние 6-12 месяцев наблюдалась у 67,5% больных старше 60 лет. Следующим по частоте клиническим проявлением была потливость (67,5%). У некоторых пациентов старше 60 лет наблюдалось повышение температуры (18,9%), при этом лихорадка в большинстве случаев носила субфебрильный характер (15,8%). Проявления интоксикационного синдрома были сходны в пожилом, старческом возрасте и среди долгожителей. Однако лихорадка встречалась только в группе пожилого и старческого возраста. Повышение температуры до фебрильных цифр наблюдалось только в группе пожилого возраста, что можно объяснить физиологической ареактивностью у больных старческого возраста.

Среди больных среднего возраста интоксикационный синдром регистрировался в 41,3% случаев. Лихорадка встречалась у 23,8% пациентов, как фебрильная (11%), так и субфебрильная (12,8%).

В группе больных старше 60 лет интоксикационный синдром встречался чаще, чем в группе пациентов среднего возраста (100% и 41,3% соответственно, $p < 0,01$). Слабость, потливость, потеря веса среди пациентов старше 60 лет наблюдались чаще, чем среди среднего возраста (92,2% и 21,5% соответственно, $p < 0,01$, 43,5% и 21,5% соответственно, $p < 0,01$, 67,5% и 19,8% соответственно, $p < 0,01$). Фебрильная лихорадка встречалась в группе больных старше 60 лет реже, чем в группе сравнения (3,1% и 11% соответственно, $p < 0,01$).

В группе больных туберкулезом органов дыхания старше 60 лет бронхолегочный синдром наблюдался у 54,4% (таблица 3). Среди данной группы у 40,7% была хроническая обструктивная болезнь легких, что говорит о смешанном характере жалоб. Клиника бронхолегочного синдрома была представлена в большинстве случаев влажным кашлем (54,4%) и

одышкой (37,5%). Сухой кашель встречался реже, в 7,8% случаев. Кровохарканье наблюдалось только у 1,6% пациентов старше 60 лет.

Проявления бронхолегочного синдрома были сходны в пожилом, старческом возрасте и среди долгожителей.

Таблица 3. – Клиника бронхолегочного синдрома у больных туберкулезом органов дыхания у лиц старше 60 лет и среднего возраста

Клиника бронхолегочного синдрома	60-74л, %	75-89г, %	90 и старше, %	Старше 60 лет, %	45-59 лет, %	P1	P2
	n=318	n=105	n=4	n=425	n=172		
Бронхолегочного характера	50	66,7	50	54,4	64	<0,01	<0,05
Влажный кашель	41,8	46,7	50	43,3	52,3	>0,05	<0,05
Сухой кашель	8,2	6,7	-	7,8	4,1	>0,05	>0,05
Одышка	33,9	46,7	50	37,5	30,2	<0,01	>0,05
Кровохарканье	-	6,7	-	1,6	-	<0,01	<0,01

n – абсолютное количество пациентов

P1 - достоверность различий при сравнении группы пожилого и старческого возраста

P2 - достоверность различий при сравнении группы пациентов старше 60 лет и среднего возраста

В группе старческого возраста бронхолегочный синдром встречался чаще, чем в группе пожилого возраста (66,7% и 50% соответственно, $p < 0,01$). Одышка чаще диагностировалась среди пациентов старческого возраста, чем пожилого (46,7% и 33,9% соответственно, $p < 0,01$). Только в группе старческого возраста встречалось кровохарканье (6,7%).

Среди лиц старше 60 лет реже, чем в группе среднего возраста наблюдался бронхолегочный синдром (54,4% и 64% соответственно, $p < 0,05$), в том числе влажный кашель (43,3% и 52,3% соответственно, $p < 0,05$). Однако чаще, чем среди больных среднего возраста регистрировалось кровохарканье (1,6% и 0 соответственно, $p < 0,01$).

Было изучено влияние старческой астении, как ключевого гериатрического синдрома, на клинику туберкулеза. Наиболее значимыми

признаками старческой астении являются непреднамеренное снижение веса, падения, недержание мочи, развитие делирия, деменция, зависимость от посторонней помощи, значительное ограничение мобильности. Старческая астения повышает уязвимость лиц старше 60 лет к острым заболеваниям, в том числе туберкулезу. Учитывая неспецифические проявления клиники старческой астении, множественной коморбидной патологии у пациентов данной возрастной группы, данный гериатрический синдром может маскировать туберкулез, увеличивая сроки выявления заболевания.

При изучении влияния старческой астении на выраженность клинических синдромов туберкулеза органов дыхания было отмечено, что у больных со старческой астенией бронхолегочный и интоксикационный синдромы встречались чаще, чем у лиц без старческой астении (таблица 4).

Таблица 4. – Клинические проявления туберкулеза органов дыхания у лиц старше 60 лет в зависимости от наличия старческой астении

Клинические проявления туберкулеза	Старческая астения, (%)	Нет старческой астении, (%)	p
	n=51	n=250	
Бронхолегочный синдром	61,5	50	>0,05
Влажный кашель	53,8	35,7	<0,05
Сухой кашель	7,7	10,8	>0,05
Одышка	30,8	32,1	>0,05
Кровохарканье	0	3,6	>0,05
Интоксикационный синдром	92,3	78,3	<0,05
Слабость	92,3	89,3	>0,05
Потливость	38,5	42,9	>0,05
Повышение температуры до фебрильных цифр	0	3,6	>0,05
Повышение температуры до субфебрильных цифр	7,7	21,4	<0,01
Потеря веса	84,6	39,3	<0,01

n – абсолютное количество пациентов

P - достоверность различий при сравнении группы со старческой астенией и без старческой астении

Клиника интоксикационного и бронхолегочного синдромов среди исследуемых групп была сходна, однако у пациентов старше 60 лет со старческой астенией чаще, чем у пациентов без старческой астении наблюдался влажный кашель (53,8% и 35,7%, $p < 0,05$), потеря веса (84,6% и 39,3%, $p < 0,05$), но реже происходило повышение температуры до субфебрильных цифр (7,7% и 21,4%, $p < 0,05$).

В структуре форм туберкулеза органов дыхания среди всех больных старше 60 лет преобладали диссеминированная (32,7%) и инфильтративная (26,7%) формы туберкулеза (рис. 21). Туберкуломы встречались в 17,3% случаев.

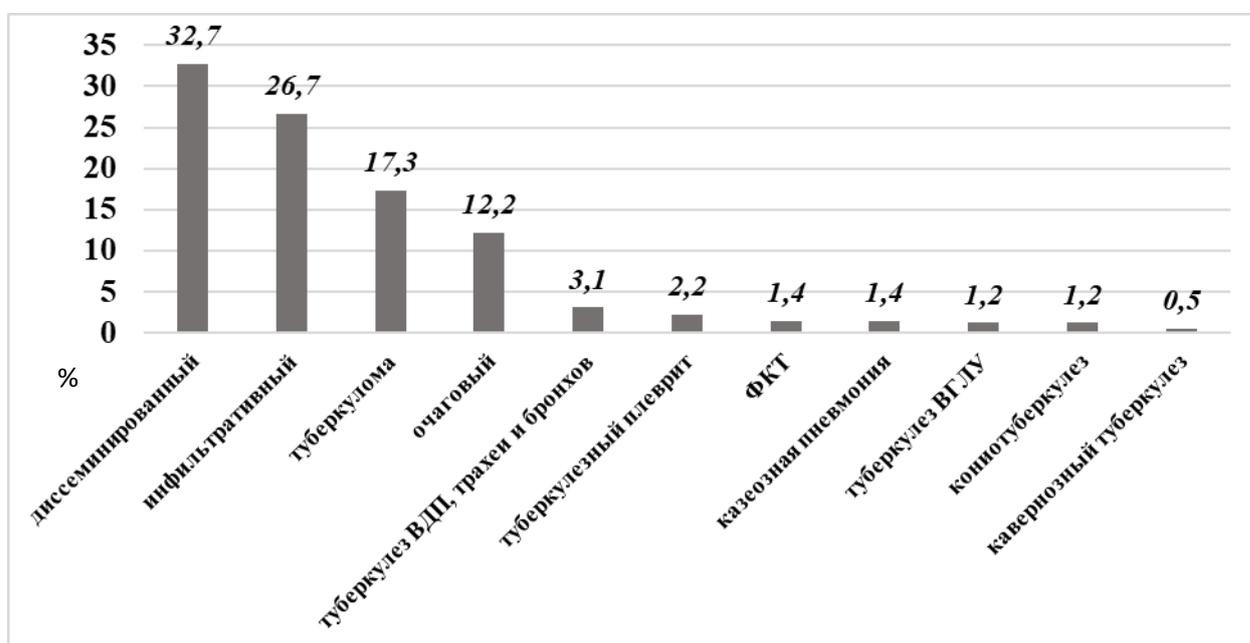


Рисунок 21. – Структура форм туберкулеза органов дыхания у лиц старше 60 лет

В группе пожилого и старческого возраста наблюдались все формы туберкулеза органов дыхания с преобладанием диссеминированного (30,5% и 39% соответственно), инфильтративного туберкулеза (29,9% и 17% соответственно) и туберкулом (18,2% и 14,6%, соответственно). Среди долгожителей были диагностированы диссеминированная форма, туберкулез бронхов и туберкулома (таблица 5).

При изучении структуры форм туберкулеза среди лиц старше 60 лет отмечено, что диссеминированный туберкулез встречался несколько чаще в

группе старческого возраста (34,8%), чем среди пожилых (28,7% $p > 0,05$). Инфильтративная форма диагностировалась реже среди пациентов старческого возраста, чем в группе пожилого возраста (17% и 29,9% соответственно, $p < 0,05$). Туберкулез верхних дыхательных путей (ВДП) встречался чаще среди лиц 75-89 лет (7,3%), чем в группе 60-74 лет (1,6%, $p < 0,01$). Кониотуберкулез несколько чаще диагностировался в группе старческого возраста (3,7%), чем в группе пожилого возраста (0,3%, $p < 0,01$).

Таблица 5. – Структура форм туберкулеза органов дыхания у лиц старше 60 лет

Формы туберкулеза	60-74гг, %	75-89гг, %	90 лет и старше, %	старше 60 лет, %	P
	n=318	n=105	n=4	n=425	
Диссеминированный туберкулез	30,5	39	50	32,7	$>0,05$
Инфильтративный туберкулез	29,9	17	0	26,7	$<0,05$
Туберкулома	18,2	14,6	25	17,3	$>0,05$
Очаговый туберкулез	12,6	11	0	12,2	$>0,05$
Туберкулез верхних дыхательных путей (ВДП), трахеи и бронхов	1,6	7,3	25	3,1	$<0,01$
Туберкулезный плеврит	1,9	2,5	0	2,2	$>0,05$
Фиброзно-кавернозный туберкулез	1,9	0	0	1,4	$>0,05$
Казеозная пневмония	0,9	2,5	0	1,4	$>0,05$
Туберкулез ВГЛУ	0,6	2,5	0	1,2	$>0,05$
Кавернозный туберкулез	0,6	0	0	0,5	$>0,05$
Кониотуберкулез	0,3	3,7	0	1,2	$<0,01$

n – абсолютное количество пациентов

P - достоверность различий при сравнении группы пожилого и старческого возраста

Изучен объем поражения легочной ткани у пациентов исследуемых групп (таблица 6). Среди лиц старше 60 лет в 56,9% случаев туберкулезный процесс носил двусторонний характер. В 34,8% случаев поражение было тотальным, в 23,1% процесс ограничивался долей, в 16% наблюдалось субтотальное поражение обоих легких. Среди лиц старше 60 лет объем поражения легких был больше, чем в группе пациентов среднего возраста: поражение было тотальным у 34,8% больных старше 60 лет и 19,4% больных среднего возраста ($p < 0,01$), двусторонним у 56,9% больных старше 60 лет и 39,4% больных среднего возраста ($p < 0,01$).

Таблица 6. – Объем поражения легких при туберкулезе органов дыхания у лиц старше 60 лет и среднего возраста

Объем поражения	60-74л, %	75- 89г, %	90 и старше, %	Старше 60 лет, %	45-59 лет, %	P1	P2
	n=318	n=105	n=3	n=425	n=172		
1 сегмент	18,2%	5,6%	-	15,1%	30,6%	<0,01	<0,01
2 сегмента	11,4%	11,1%	25%	11,3%	22,2%	>0,05	<0,01
Доля	25%	16,7%	-	23,1%	13,9%	>0,05	<0,01
Тотальное	31,8%	44,4%	-	34,8%	19,4%	<0,05	<0,01
Субтотальное	13,6%	22,2%	75%	16%	13,9%	<0,05	>0,05
Одностороннее поражение	42,3%	44,4%	25%	43,1%	61,6%	>0,05	<0,01
Двухстороннее поражение	57,7%	55,6%	75%	56,9%	39,4%	>0,05	<0,01

n – абсолютное количество пациентов

P1 - достоверность различий при сравнении группы пожилого и старческого возраста

P2 - достоверность различий при сравнении группы пациентов старше 60 лет и среднего возраста

В группе пожилого, как и среди больных старческого возраста туберкулезный процесс носил чаще двусторонний характер (57,7% и 55,6%). Объем поражения в группе пожилого возраста был меньше, чем в группе старческого возраста: поражение ограничивалось одним сегментом у 18,2%

пациентов пожилого возраста и у 5,6% старческого возраста ($p < 0,01$), носило субтотальный характер – у 13,6% и 22,2% ($p < 0,05$), тотальный характер – у 31,8% и 44,4% соответственно ($p < 0,05$). У больных из группы долгожителей в 75% было субтотальное двустороннее поражение, в 25% - одностороннее, ограничивалось 2 сегментами.

Была изучена взаимосвязь форм туберкулеза, объема поражения легких и старческой астении у лиц старше 60 лет.

Таблица 7. – Структура форм туберкулеза органов дыхания у лиц старше 60 лет со старческой астенией и без старческой астении

Формы туберкулеза	Старческая астения	Нет старческой астении	p
	n=51	n=250	
Диссеминированная форма	58,3%	36,7%	<0,05
Инфильтративная форма	33,3%	20%	>0,05
Очаговый туберкулез	0	15%	<0,01
Туберкулез бронхов	8,3%	16,7%	<0,05
Туберкулома	8,3%	15%	<0,05
Казеозная пневмония	0	1,7%	>0,05
Туберкулез ВГЛУ	0	1,7%	>0,05
Генерализованный туберкулез	0	1,7%	>0,05

n – абсолютное количество пациентов

P - достоверность различий при сравнении групп со старческой астенией и без старческой астении

В группе больных со старческой астенией преобладали диссеминированная (58,3%) и инфильтративная (33,3%) формы, также встречались туберкулома (8,3%) и туберкулез бронхов (8,3%) (таблица 7). В группе пациентов без старческой астении преобладали также диссеминированная (36,7%) и инфильтративная (20%) формы, в 15% случаев был диагностирован очаговый туберкулез, а в 16,7% - туберкулез бронхов. Казеозная пневмония (1,7%) и генерализованный туберкулез (1,7%) встречались в группе без старческой астении и были обусловлены иммуносупрессивными состояниями – приемом иммуносупрессивной терапии по поводу сопутствующей онкопатологии, а также предшествующей

тяжелой формой COVID-19. У пациентов старше 60 лет со старческой астенией чаще, чем среди больных без старческой астении был диссеминированный туберкулез (58,3% и 36,7%, $p < 0,05$), но реже очаговая форма (0 и 15%, $p < 0,01$), туберкулома (8,3% и 15%, $p < 0,05$).

Объем поражения легочной ткани отличался у пациентов со старческой астенией и без нее (таблица 8). У пациентов со старческой астенией процесс чаще, чем среди больных без старческой астении носил двусторонний характер (87,5% и 44,1%, $p < 0,01$). Туберкулезный процесс имел субтотальное распространение у больных со старческой астенией в 62,5% случаев, в то время как у больных без старческой астении субтотальное поражение встречалось всего у 2,9% ($p < 0,01$).

Таблица 8. – Объем поражения легких при туберкулезе органов дыхания у лиц старше 60 лет со старческой астенией и без старческой астении

Объем поражения легких	Старческая астения, n=51	Нет старческой астении, n=250	p
1 сегмент	0	20,5%	$p < 0,01$
2 сегмента	12,5%	29,4%	$p < 0,01$
Доля	0	14,7%	$p < 0,01$
Тотальное	12,5%	17,6%	$p > 0,05$
Субтотальное	62,5%	2,9%	$p < 0,01$
Одностороннее поражение	12,5%	55,9%	$p < 0,01$
Двухстороннее поражение	87,5%	44,1%	$p < 0,01$

n – абсолютное количество пациентов

P - достоверность различий при сравнении групп со старческой астенией и без старческой астении

В целом, у пациентов со старческой астенией чаще встречались более тяжелые, распространенные формы туберкулеза.

Бактериовыделение у больных туберкулезом органов дыхания старше 60 лет встречалось в 45,9% случаев (таблица 9), из них массивное бактериовыделение было установлено у 49,5% пациентов, скудное - у 50,5% пациентов. Среди больных туберкулезом старше 60 лет бактериовыделение было зарегистрировано реже, чем в группе среднего возраста (45,9% и 71,8%

соответственно, $p < 0,01$). У пациентов пожилого возраста, также, как и в группе среднего возраста преобладало скудное бактериовыделение.

В группе пожилого возраста (60-74 года) бактериовыделение было скудное в 90,4%. Среди пациентов старческого возраста (75-89 лет) бактериовыделение в 62,1% случаев было массивное. Бактериовыделение среди долгожителей было в 75%, массивное. Бактериовыделение встречалось достоверно чаще среди лиц старческого возраста (55%), чем среди пациентов пожилого возраста (42,3%, $p < 0,05$).

Таблица 9. – Бактериовыделение у больных туберкулезом органов дыхания старше 60 лет и среднего возраста

Бактериовыделение	60-74л, %	75- 89г, %	90 и старше, %	Старше 60 лет, %	45-59 лет, %	P1	P2
	n=318	n=105	n=4	n=425	n=172		
Бактериовыделение	42,3	55	75	45,9	71,8	<0,05	<0,01
Массивное (+++)	9,6	62,1	100	49,5	5,9	<0,01	<0,01
Умеренное (++)	-	-	-	-	23,5	-	<0,01
Скудное (+)	90,4	37,9	-	50,5	70,6	<0,05	<0,01

n – абсолютное количество пациентов

P1 - достоверность различий при сравнении группы пожилого и старческого возраста

P2 - достоверность различий при сравнении группы пациентов старше 60 лет и среднего возраста

Среди лиц старше 60 лет бактериовыделение было установлено с помощью микроскопии с окраской по Цилю-Нильсену в 67,6% случаев, посева на жидкие и плотные питательные среды – 94,1% случаев, только молекулярно-генетическими методами (МГМ) -5,9% случаев (таблица 10).

У больных туберкулезом органов дыхания старше 60 лет, также, как и в группе среднего возраста бактериовыделение было установлено в большинстве случаев методами микроскопии и посева на жидкие и плотные питательные среды, редко – только с помощью МГМ (5,9% - старше 60 лет, 3,2% - среднего возраста). Среди пациентов старше 60 лет бактериовыделение в 20% случаев было установлено при исследовании

промывных вод бронхов. У всех бактериовыделителей были положительные результаты исследования мокроты МГМ.

Таблица 10. – Методы установления бактериовыделения у больных туберкулезом органов дыхания старше 60 лет и среднего возраста

Методы установления бактериовыделения	60-74л, %	75- 89г, %	90 и старше, %	Старше 60 лет, %	45-59 лет, %	P1	P2
	n=318	n=105	n=4	n=425	n=172		
Бактериовыделение	42,3	55	75	45,9	71,8	<0,05	<0,01
Установлено микроскопией с окраской по Цилю-Нильсену	63,6	66,7	25	67,6	74,2	>0,05	>0,05
Установлено посевом на жидкие питательные среды	90,9	91,7	100	94,1	96,8	>0,05	>0,05
Установлено посевом на плотные питательные среды	90,9	91,7	100	94,1	96,8	>0,05	>0,05
Установлено только МГМ	8,1	8,3	-	5,9	3,2	>0,05	>0,05

n – абсолютное количество пациентов

P1 - достоверность различий при сравнении группы пожилого и старческого возраста

P2 - достоверность различий при сравнении группы пациентов старше 60 лет и среднего возраста

В группе старше 60 лет лекарственная устойчивость МБТ встречалась у 23% пациентов с одинаковой частотой в пожилом и старческом возрасте (19,3% и 20% соответственно) (таблица 11). Среди долгожителей лекарственной устойчивости МБТ не встречалось.

Лекарственная устойчивость МБТ встречалась примерно с одинаковой частотой среди лиц старше 60 лет и группы пациентов среднего возраста (23% и 25,7% соответственно), однако пре-широкая устойчивость МБТ

регистрировалась реже среди больных туберкулезом старше 60 лет, чем в группе среднего возраста (5,4% и 10,3% соответственно, $p < 0,05$).

Таблица 11. – Лекарственная устойчивость МБТ у больных туберкулезом органов дыхания старше 60 лет и среднего возраста

Лекарственная устойчивость МБТ	60-74л, %	75-89г, %	90 и старше, %	Старше 60 лет, %	45-59 лет, %	P1	P2
	n=318	n=105	n=4	n=425	n=172		
Бактериовыделение	42,3%	55%	75%	45,9%	71,8%	<0,05	<0,01
Монорезистентность МБТ	5,8%	10%	-	6,8%	5,1%	>0,05	>0,05
Монорезистентность к изониазиду	1,9%	2,9%	-	2,1%	2,3%	>0,05	>0,05
Монорезистентность к стрептомицину	3,9%	7,1%	-	4,7%	2,8%	>0,05	>0,05
МЛУ МБТ	7,7%	5%	-	10,8%	7,7%	>0,05	>0,05
преШЛУ МБТ	5,8%	5%	-	5,4%	10,3%	>0,05	<0,05

n – абсолютное количество пациентов

P1 - достоверность различий при сравнении группы пожилого и старческого возраста

P2 - достоверность различий при сравнении группы пациентов старше 60 лет и среднего возраста

Были изучены группы по наличию деструкции легочной ткани. Деструкции легочной ткани выявлены у 17,6% пациентов старше 60 лет (таблица 12). Из них, полости распада были одиночными в 61,3% случаев, множественными в 38,7% случаев. У пациентов старше 60 лет в 53,3% случаев полости распада были средних размеров (2-4 см), в 26,9% - мелкими (до 2 см), в 7,5% - крупными (5-8см). Редко встречались гигантские (более 8 см) каверны (1,3%).

В группе пожилого возраста (60-74 года) деструкции были у 15,3% пациентов. Чаще полости распада были одиночными (67,3%). По размерам полости распада чаще были средними в 61,2% случаев, в 22,4% случаев мелкими, в 14,3% случаев крупными.

В группе старческого возраста (75-89 лет) деструкции легочной ткани были у 25% пациентов. Полости распада были в 50% одиночными. У 50,1% пациентов данной группы полости распада были крупными, в 38,4% - средними, в 7,7% - мелкими. Встречались и гигантские каверны в 3,8% случаев.

Таблица 12. – Деструкции у больных туберкулезом органов дыхания старше 60 лет и среднего возраста

Деструкции легочной ткани	60-74л, %	75-89г, %	90 и старше, %	Старше 60 лет, %	45-59 лет, %	P1	P2
	n=318	n=105	n=4	n=425	n=172		
Полости распада	15,3%	25%	50%	17,6%	53,8%	<0,05	<0,01
Размеры:						>0,05	>0,05
Диаметр до 2 см	22,4%	7,7%	-	17,3%	26,9%		
2-4 см	61,2%	38,4%	-	53,3%	63,4%	>0,05	>0,05
5-8 см	14,3%	50%	100%	26,7%	7,5%	<0,01	<0,01
более 8 см	-	3,8%	-	1,3%	2,2%	>0,05	>0,05
Одиночные	67,3%	50%	-	61,3%	71%	>0,05	>0,05
Множественные	32,7%	50%	-	38,7%	29%	>0,05	>0,05

n – абсолютное количество пациентов

P1 - достоверность различий при сравнении группы пожилого и старческого возраста

P2 - достоверность различий при сравнении группы пациентов старше 60 лет и среднего возраста

Среди лиц старше 60 лет полости распада встречались реже, чем в группе среднего возраста (17,6% и 53,8% соответственно, $p < 0,01$). Деструкции легочной ткани чаще регистрировались в группе старческого возраста (25%), чем в группе пожилого возраста (15,3%, $p < 0,05$). Крупные полости чаще встречались в группе старше 60 лет, чем среди больных среднего возраста (26,7% и 7,5%, $p < 0,01$). Стоит отметить, что размеры полостей в группе пожилого возраста (60 – 74 лет) и среднего возраста были сходными с преобладанием средних размеров деструкций, в то время как в

старческом возрасте (75 -89 лет) у 50,1% больных от числа больных с деструкциями регистрировались крупные размеры полостей распада.

Изучено влияние старческой астении на частоту бактериовыделения, лекарственной устойчивости МБТ и деструкции легочной ткани. Бактериовыделение у пациентов старше 60 лет со старческой астенией встречалось чаще, чем у пациентов без старческой астении (61,5% и 41,7%, $p < 0,05$). Массивность бактериовыделения не отличалась в исследуемых группах (таблица 13).

Таблица 13. – Бактериовыделение у больных туберкулезом органов дыхания старше 60 лет со старческой астенией и без старческой астении

Бактериовыделение	Старческая астения	Отсутствие старческой астении	p
	n=51	n=250	
Бактериовыделение	61,5%	41,7%	<0,05
Массивное (+++)	33,3%	33,3%	>0,05
Умеренное (++)	-	-	-
Скудное (+)	66,7%	66,7%	>0,05

n – абсолютное количество пациентов

P - достоверность различий при сравнении групп со старческой астенией и без старческой астении

У больных туберкулезом органов дыхания старше 60 лет со старческой астенией, также, как и в группе без старческой астении бактериовыделение было установлено в большинстве случаев методами микроскопии и посева на жидкие и плотные питательные среды, редко – только с помощью МГМ (12,5% - у пациентов со старческой астенией, 8% - у пациентов без старческой астении) (таблица 14).

Таблица 14. – Методы установления бактериовыделения у больных туберкулезом органов дыхания старше 60 лет со старческой астенией и без старческой астении

Бактериовыделение	Старческая астения	Отсутствие старческой астении	p
	n=51	n=250	
Бактериовыделение	61,5%	41,7%	<0,05
Установлено микроскопией с окраской по Цилю-Нильсену	87,5%	84%	>0,05
Установлено посевом на жидкие питательные среды	87,5%	92%	>0,05
Установлено посевом на плотные питательные среды	87,5%	92%	>0,05
Установлено только МГМ	12,5%	8%	>0,05

n – абсолютное количество пациентов

P - достоверность различий при сравнении групп со старческой астенией и без старческой астении

Таблица 15. – Лекарственная устойчивость МБТ у больных туберкулезом органов дыхания старше 60 лет со старческой астенией и без старческой астении

Лекарственная устойчивость МБТ	Старческая астения	Отсутствие старческой астении	p
	n=51	n=250	
Монорезистентность МБТ	15,4%	5%	<0,05
Монорезистентность к изониазиду	4%	1%	>0,05
Монорезистентность к стрептомицину	11,4%	4%	<0,05
МЛУ МБТ	7,7%	8,3%	>0,05
преШЛУ МБТ	7,7%	5%	>0,05

n – абсолютное количество пациентов

P - достоверность различий при сравнении групп со старческой астенией и без старческой астении

Спектр лекарственной устойчивости у пациентов со старческой астенией и без старческой астении был сходен. Монорезистентность МБТ к стрептомицину встречалась несколько чаще у больных со старческой астенией, чем среди пациентов без старческой астении (11,4% и 4%, $p < 0,05$) (таблица 15).

Деструкции легочной ткани у пациентов старше 60 лет со старческой астенией и без старческой астении встречались примерно с одинаковой частотой в обеих группах (23,1% и 16,7%, $p > 0,05$) (таблица 16).

Таблица 16. – Деструкции у больных туберкулезом органов дыхания старше 60 лет со старческой астенией и без старческой астении

Деструкции легочной ткани	Старческая астения	Нет старческой астении	p
	n=51	n=250	
Полости распада	23,1%	16,7%	>0,05
Размеры:			
Диаметр до 2 см	8,3%	19%	>0,05
2-4 см	33,3%	66,7%	<0,05
5-8 см	58,3%	14,3%	<0,01
Одиночные	41,7%	64,3%	>0,05
Множественные	58,3%	35,7%	>0,05

n – абсолютное количество пациентов

P - достоверность различий при сравнении групп со старческой астенией и без старческой астении

Крупные полости встречались чаще среди больных со старческой астенией, чем в группе без нее (58,3% и 14,3%, $p < 0,01$). Было установлено, что у больных туберкулезом со старческой астенией наблюдалась тенденция к развитию множественных полостей распада, однако статистически достоверных результатов в сравнении с группой без старческой астении получено не было (58,3% и 35,7%, $p > 0,05$), что можно объяснить более поздней диагностикой.

Изучена структура коморбидной патологии среди больных туберкулезом старше 60 лет (рисунок 22).

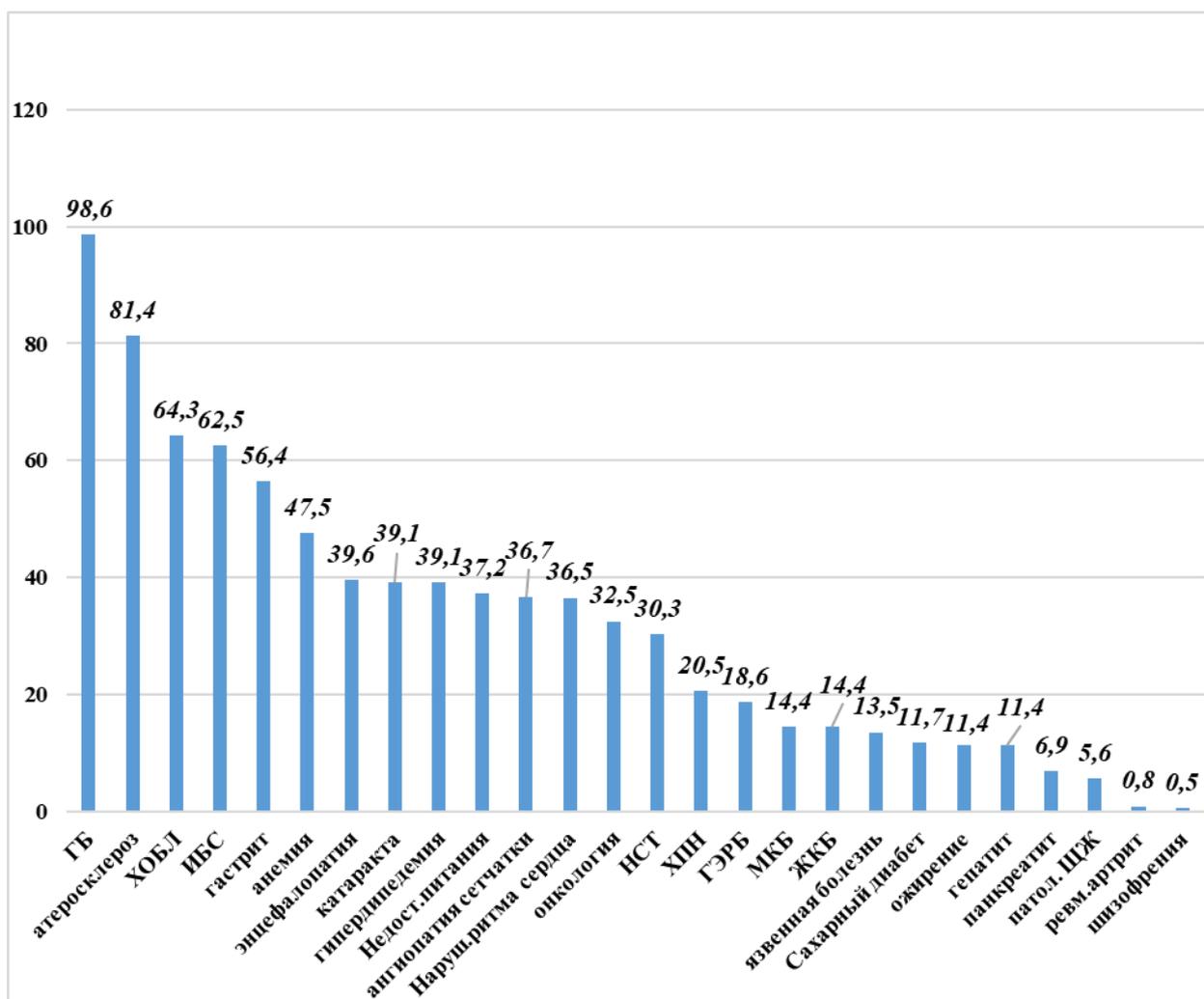


Рисунок 22. – Структура коморбидной патологии у больных туберкулезом органов дыхания старше 60 лет, %

У больных туберкулезом органов дыхания старше 60 лет преобладали гипертоническая болезнь (ГБ) (98,6%), атеросклероз (81,4%), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (64,3%), ишемическая болезнь сердца (ИБС) (62,5%). При изучении структуры сопутствующих заболеваний отмечено, что недостаточность питания чаще встречалась в группе старческого возраста (51,1%), чем в группе пожилого возраста (32,9%, $p < 0,01$), у пациентов-долгожителей – в 100% случаев (таблица 17).

Ожирение, патология сердечно-сосудистой системы, заболевания ЛОР-органов, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), глаз, бронхолегочной системы встречалась примерно с одинаковой частотой в группах пожилого и старческого возраста.

Таблица 17. – Структура коморбидной патологии у больных туберкулезом старше 60 лет, %

заболевание	60-74л, %	75-89г, %	90 и старше, %	старше 60 лет, %	45-59 лет, %	P1	P2
	n=318	n=105	n=4	n=425	n=172		
ГБ	91,8	88	100	98,6	85,7	<0,01	<0,01
атеросклероз	85,1	69,6	100	81,4	68,6	<0,01	>0,05
ХОБЛ	65,2	69,6	66,7	64,3	52,9	>0,05	>0,05
ИБС	52	59,8	100	54,8	40	>0,05	<0,01
гастрит	57,8	51,1	100	56,4	51,4	>0,05	>0,05
Анемия	38,6	42,4	100	47,5	15,7	>0,05	<0,01
энцефалопатия	36	46,7	100	39,6	5,7	>0,05	<0,01
гиперлипидемия	34,8	40,2	100	39,1	40	>0,05	>0,05
катаракта	40	35,8	66,7	39,1	14,3	>0,05	<0,01
недостаточность питания	32,9	51,1	100	37,2	15,7	<0,01	<0,01
Ангиопатия сетчатки	35,5	39,1	100	36,7	10	>0,05	<0,01
Нарушения ритма сердца	35,1	40,3	66,7	36,5	15,7	>0,05	<0,01
онкология	32,7	32,5	0	32,5	21,4	>0,05	>0,05
Нейросенсорная тугоухость	30,1	29,3	100	30,3	4,3	>0,05	<0,01
ХПН	20,9	18,5	33,3	20,5	5,7	>0,05	<0,01
ГЭРБ	18,1	18,5	100	18,6	15,7	>0,05	>0,05
МКБ	14,5	13	66,7	14,4	14,3	>0,05	>0,05
ЖКБ	16	10,9	0	14,4	8,6	>0,05	>0,05
Язвенная болезнь	12,5	17,4	0	13,5	25,7	>0,05	<0,05
Сахарный диабет	10,3	16,3	0	11,7	11,4	>0,05	>0,05
гепатит	12	9,8	0	11,4	21,4	>0,05	<0,05
ожирение	9,9	9,8	0	11,4	10	>0,05	>0,05
панкреатит	7,1	6,5	0	6,9	15,7	>0,05	<0,05
Патология щитовидной железы	5	4,3	0	5,6	4,3	>0,05	>0,05
шизофрения	0	2,2	0	0,5	0	>0,05	>0,05
Ревматоидный артрит	1,1	0	0	0,8	0	>0,05	>0,05

n – абсолютное количество пациентов

P1 - достоверность различий при сравнении группы пожилого и старческого возраста

P2 - достоверность различий при сравнении группы пациентов старше 60 лет и среднего возраста

Среди пациентов старше 60 лет значительно чаще, чем среди среднего возраста встречались недостаточность питания (37,2% и 15,7%, $p < 0,01$), ГБ (98,7% и 85,7%, $p < 0,01$), ИБС (63,5% и 40%, $p < 0,01$), нарушение ритма сердца (НРС), (36,5% и 15,7%, $p < 0,01$), атеросклероз (81,4% и 68,6%, $p < 0,01$), катаракта (39,1% и 14,3%, $p < 0,01$), ангиопатия сетчатки (36,1% и 10%, $p < 0,01$), хроническая почечная недостаточность (ХПН) (20,5% и 5,7%, $p < 0,01$), энцефалопатия (39,6% и 5,7%, $p < 0,01$), нейросенсорная тугоухость (НСТ) (30,3% и 4,3%, $p < 0,01$), анемия (47,5% и 15,7%, $p < 0,01$).

У больных среднего возраста чаще встречались панкреатит (15,7% и 6,9%, $p < 0,05$), язвенная болезнь (ЯБ) (25,7% и 13,5%, $p < 0,01$), гепатит (21,4% и 11,4%, $p < 0,05$).

Декомпенсация коморбидной патологии на момент установления диагноза чаще регистрировалась у пациентов старше 60 лет, чем у пациентов среднего возраста (63% и 30%, $p < 0,01$). У больных из группы старческого возраста (75-89 лет) декомпенсация сопутствующих заболеваний на момент установления диагноза туберкулеза встречалась чаще (75%), чем у больных из группы пожилого возраста (60-74 года) (58,9%, $p < 0,01$).

Прием глюкокортикостероидов более 1 месяца в анамнезе было у 47,5% пациентов старше 60 лет, иммуносупрессивной терапии у 21,4%, генно-инженерной биологической терапии у 0,8% пациентов старше 60 лет.

Изучены лабораторные показатели у пациентов старше 60 лет. В гемограмме чаще встречалась анемия (39,4%), по сравнению со средним возрастом, в большинстве случаев гипохромная (37,5%) (таблица 18). Лейкоцитоз наблюдался у 22,6% больных старше 60 лет. У 20,7% пациентов старше 60 лет наблюдалась лейкопения, в том числе абсолютная в 20,2% случаев. Ускорение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) было у 29,8% больных старше 60 лет.

Таблица 18. – Изменения в гемограмме у больных туберкулезом органов дыхания старше 60 лет и среднего возраста

	60-74л, %	75-89г, %	90 и старше, %	Старше 60 лет, %	45-59 лет, %	P1	P2
	n=318	n=105	n=4	n=425	n=172		
Нормальные показатели	33,3	20	0	28,2	15,7	<0,05	<0,01
Лейкоцитоз	25,2	15,2	0	22,6	75,7	<0,05	<0,05
Лейкопения	8,3	20	100	20,7	4,3	<0,01	<0,01
Лимфопения, абс.	8,3	18,2	100	20,7	4,3	<0,01	<0,01
Лимфопения, %	8,3	16,2	100	20,2	4,3	<0,01	<0,01
Тромбоцитопения	4,2	6,7	33,3	4,9	1,2	>0,05	<0,05
Анемия	20,8	46,7	100	39,4	12,9	<0,01	<0,01
Гипохромная анемия	16,6	45,2	100	37,5	11,4	<0,01	<0,01
Гиперхромная анемия	4,2	2,2	0	1,9	1,4	>0,05	>0,05
Ускорение СОЭ	54,2	40	100	29,8	75,7	<0,01	<0,01
Нейтрофильный сдвиг	4,2	14,7	0	22,6	75,7	<0,01	<0,01

n – абсолютное количество пациентов

P1 - достоверность различий при сравнении группы пожилого и старческого возраста

P2 - достоверность различий при сравнении группы пациентов старше 60 лет и среднего возраста

Среди лиц старше 60 лет значительно реже, чем в группе среднего возраста встречались лейкоцитоз (75,7% и 22,6% соответственно, $p < 0,05$), ускорение СОЭ (75,7% и 29,8% соответственно, $p < 0,01$). В группе больных старше 60 лет чаще, чем в группе среднего возраста встречались лейкопения (20,7% и 4,3%, $p < 0,01$), тромбоцитопения (4,9% и 1,2%, $p < 0,05$), гипохромная анемия (37,5% и 11,4%, $p < 0,01$), что отражает физиологические процессы стареющего организма и его сниженную реакцию на туберкулезную инфекцию.

Изменения в гемограмме у пациентов пожилого возраста (60-74 года) характеризовались лейкоцитозом в 25,2%, анемией в 20,2% случаев, ускорением СОЭ у 54,2% больных. В группе больных старческого возраста

(75-89 лет) в гемограмме на первый план выходила анемия (46,7%), лейкопения (20%). Ускорение СОЭ было у 40% больных. Среди долгожителей (90 лет и старше) у больных наблюдалось угнетение всех ростков кроветворения – лейкопения, анемия, тромбоцитопения.

В группе старческого возраста чаще наблюдалась лейкопения (20%), чем в группе пожилого возраста (8,3%, $p < 0,01$), анемия (46,7% и 20,8% соответственно, $p < 0,01$), в том числе гипохромная анемия (45,2% и 16,6% соответственно, $p < 0,01$), но реже лейкоцитоз (15,2% и 25,2% соответственно, $p < 0,05$), ускорение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) (40 и 54,2% соответственно, $p < 0,01$).

Были изучены показатели гемограммы у пациентов со старческой астенией и без нее (таблица 19).

Таблица 19. – Изменения в гемограмме у больных туберкулезом органов дыхания старше 60 лет со старческой астенией и без старческой астении

	Старческая астения	Отсутствие старческой астении	p
	n=51	n=250	
Нормальные показатели	7,8%	30,8%	$p < 0,01$
Лейкоцитоз	3,9%	18,4%	$p < 0,05$
Лейкопения	35,3%	7,2%	$p < 0,01$
Лимфопения, абс.	35,3%	7,2%	$p < 0,01$
Лимфопения, %	35,3%	7,2%	$p < 0,01$
Тромбоцитопения	15,7%	5,2%	$p < 0,01$
Анемия	70,6%	30,8%	$p < 0,01$
Гипохромная анемия	68,6%	28,4%	$p < 0,01$
Гиперхромная анемия	2%	2,4%	$p > 0,05$
Ускорение СОЭ	37,3%	52,8%	$p < 0,05$
Нейтрофильный сдвиг	3,9%	18,4%	$p < 0,05$

n – абсолютное количество пациентов

P - достоверность различий при сравнении групп со старческой астенией и без старческой астении

В гемограмме среди больных туберкулёзом органов дыхания старше 60 лет со старческой астенией чаще, чем в группе больных без старческой астении встречались лейкопения (35,3% и 7,2%, $p < 0,01$), тромбоцитопения (15,7% и 5,2%, $p < 0,01$), гипохромная анемия (68,6% и 28,4%, $p < 0,01$). При этом реже наблюдались лейкоцитоз (3,9% и 18,4%, $p < 0,05$), нейтрофильный сдвиг лейкоцитарной формулы (3,9% и 18,4%, $p < 0,05$), ускорение СОЭ (37,3% и 52,8%, $p < 0,05$). Старческая астения ассоциировалась с угнетением всех ростков кроветворения – лейкопения, анемия, тромбоцитопения.

Изменения в общем анализе мочи наблюдались у 31,9% пациентов старше 60 лет, чаще в старческом возрасте, чем в пожилом (70,8% и 59,8%, $p < 0,05$) (таблица 20). Патологические изменения в общем анализе мочи чаще встречались в группе старше 60 лет (31,9%), чем в группе среднего возраста (4,3%, $p < 0,01$). При этом изменения в общем анализе мочи среди больных туберкулёзом органов дыхания старше 60 лет в 35,8% были расценены как проявления сопутствующей патологии, а в 64,2% как признаки скрытой интоксикации, среди пациентов среднего возраста – в 100% как проявление коморбидной патологии.

В общем анализе мочи гематурия наблюдалась только в группе старческого возраста (16,3%).

Таблица 20. – Изменения в общем анализе мочи у больных туберкулёзом органов дыхания старше 60 лет и среднего возраста

	60-74л, %	75-89г, %	90 и старше, %	Старше 60 лет, %	45-59 лет, %	P1	P2
	n=318	n=105	n=2	n=425	n=172		
Нормальные показатели	70,8	59,8	33,3	68,1	95,7	<0,05	<0,01
Лейкоцитурия	25	23,9	66,7	19,7	4,3	>0,05	<0,01
Гематурия	0	16,3	0	12,2	0	<0,01	<0,01

n – абсолютное количество пациентов

P1 - достоверность различий при сравнении группы пожилого и старческого возраста

P2 - достоверность различий при сравнении группы пациентов старше 60 лет и среднего возраста

Среди пациентов со старческой астенией чаще, чем среди больных без старческой астении встречались лейкоцитурия (45,1% и 22%, $p<0,01$), гематурия (13,7% и 1,6%, $p<0,01$) (таблица 21).

Таблица 21. – Изменения в общем анализе мочи у больных туберкулезом органов дыхания старше 60 лет со старческой астенией и без старческой астении

	Старческая астения	Отсутствие старческой астении	p
	n=51	n=250	
Нормальные показатели	52,9%	78%	<0,01
Лейкоцитурия	45,1%	22%	<0,01
Гематурия	13,7%	1,6%	<0,01

n – абсолютное количество пациентов

P - достоверность различий при сравнении групп со старческой астенией и без старческой астении

Таблица 22. – Изменения в биохимическом анализе крови у больных туберкулезом органов дыхания старше 60 лет и среднего возраста

	60-74л, %	75-89г, %	90 и старше, %	Старше 60 лет, %	45-59 лет, %	P1	P2
	n=318	n=105	n=3	n=425	n=172		
Без патологии	62,5	46,7	0	58,3	18,6	<0,01	<0,01
Повышение СРБ	29,2	6,7	33,3	30,6	85,7	<0,01	<0,01
Увеличение АЛТ	29,2	46,7	33,3	41,2	50	<0,01	<0,05
Увеличение АСТ	33,3	46,7	33,3	42,3	50	<0,01	>0,05
Повышение билирубина	12,5	13,3	66,7	19,1	25	>0,05	>0,05
Повышение холестерина	8,3	13,3	33,3	17,8	25	>0,05	<0,05
Снижение СКФ	20,8	33,3	66,7	21,8	9,9	<0,01	<0,05
Повышение глюкозы	14,9	10,9	0	13,8	7,1	>0,05	>0,05
гипоальбуминемия	27,1	57,6	100	41,2	1,4	<0,01	<0,01

n – абсолютное количество пациентов

P1 - достоверность различий при сравнении группы пожилого и старческого возраста

P2 - достоверность различий при сравнении группы пациентов старше 60 лет и среднего возраста

Изменения в биохимическом анализе крови в группе старше 60 лет чаще были представлены повышением уровня АСТ (42,3%), АЛТ (41,2%), гипоальбуминемией (41,2%) (таблица 22). Повышение С-реактивного белка (СРБ) наблюдалось у 30,6% больных старше 60 лет. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) было у 21,8% пациентов.

В группе старше 60 лет чаще, чем в группе среднего возраста встречалась гипоальбуминемия (41,2% и 1,4%, $p < 0,01$), снижение СКФ (21,8% и 9,9%, $p < 0,01$), но реже повышение уровня СРБ (30,6% и 85,7%, $p < 0,01$), увеличение уровня АЛТ (41,2% и 50%, $p < 0,05$), повышение холестерина (17,8% и 25%, $p < 0,05$), что можно объяснить наличием полипрогмазии, сопутствующих заболеваний, а также как проявлением интоксикационного синдрома и особенностями стареющего организма.

Гипоальбуминемия чаще была среди лиц старческого возраста (57,6%), чем среди больных 60-74 года (27,1%, $p < 0,01$), а в группе долгожителей – в 100% случаев. У пациентов пожилого возраста реже, чем у пациентов старческого возраста встречались снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (20,8% и 33,3%, $p < 0,01$), повышение уровня АЛТ (29,2% и 46,7%, $p < 0,01$), АСТ (33,3% и 46,7%, $p < 0,01$). Повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) чаще наблюдалось в группе пожилого возраста, чем старческого (29,2% и 6,7%, $p < 0,01$).

У пациентов со старческой астенией чаще, чем в группе без старческой астении встречалась гипоальбуминемия (45,1% и 16,8%, $p < 0,01$), но реже наблюдались увеличение АЛТ (3,9% и 33,2%, $p < 0,01$), увеличение АСТ (3,9% и 37,2%, $p < 0,01$) (таблица 23).

Таблица 23. – Изменения в биохимическом анализе крови у больных туберкулезом органов дыхания старше 60 лет со старческой астенией и без старческой астении

	Старческая астения	Отсутствие старческой астении	p
	n=51	n=250	
Без патологии	58,3%	62,4%	p>0,05
Повышение СРБ	13,7%	18,4%	p>0,05
Увеличение АЛТ	3,9%	33,2%	p<0,01
Увеличение АСТ	3,9%	37,2%	p<0,01
Повышение билирубина	3,9%	7,6%	p>0,05
Повышение холестерина	7,8%	10,4%	p>0,05
Снижение СКФ	15,7%	14,4%	p>0,05
Повышение глюкозы	3,9%	5 %	p>0,05
Гипоальбуминемия	45,1%	16,8%	p<0,01

n – абсолютное количество пациентов

P - достоверность различий при сравнении групп со старческой астенией и без старческой астении

Таким образом, у больных туберкулезом органов дыхания старше 60 лет наблюдалась тенденция к снижению лабораторных показателей гемограммы, что может говорить о физиологическом иммунодефиците стареющего организма. Изменения в общем анализе мочи и биохимическом анализе крови были обусловлены проявлениями интоксикационного синдрома, а также коморбидной патологии. Старческая астения ассоциировалась со снижением показателей всех ростков кроветворения, гипоальбуминемией.

Демонстрацией стертой клиники туберкулеза органов дыхания у пациентов старше 60 лет может служить следующий клинический пример.

Клинический пример 1.

Больная, 69 лет, предъявляла жалобы в течение 2 месяцев на слабость, потерю веса на 8кг за последние 6 месяцев.

Состояла на учете у кардиолога по поводу нарушения ритма сердца: постоянная форма ФП, ХСН IIА, ФК III с сохраненной фракцией выброса

(68%). Ранее перенесенные заболевания: ОНМК в бассейне левой СМА с легким гемипарезом правой руки (3 года назад). Со слов пациентки, туберкулезом не болела, контакт с туберкулезом отрицает. Предыдущая ФЛГ 2 года назад – без патологии. Кадр поднять не удалось, по заключению – возрастные изменения, без патологии.

Больная обратилась к терапевту по месту жительства для оформления путевки в санаторий по сердечно-сосудистой патологии и последствий ОНМК. Объективно: Состояние средней степени тяжести. Кожа и видимые слизистые бледные, цианоз носогубного треугольника. Пастозность нижних конечностей. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Подкожно-жировая клетчатка развита недостаточно. ИМТ 15,6 кг/м². При аускультации легких выслушивается ослабленное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, аритмичные. АД 140/82 мм рт ст. ЧСС 105 ударов в минуту. Менингеальных симптомов нет. Живот мягкий, безболезненный, доступен пальпации во всех отделах. Печень, селезенка не увеличены. Физиологические отправления не нарушены. Выявлена старческая астения согласно клиническим рекомендациям, по опроснику «Возраст не помеха» - 6 баллов. В гемограмме: эритроциты $3,4 \cdot 10^{12}$, гемоглобин 103 г/л, цветовой показатель 0,74, тромбоциты $172 \cdot 10^9$, лейкоциты $2,8 \cdot 10^9$, эозинофилы 3%, палочкоядерные гранулоциты 5%, сегментоядерные гранулоциты 67%, лимфоциты 15%, моноциты 10%, СОЭ 19 мм/ч. Биохимический анализ крови: глюкоза 4,7 ммоль/л, общий белок 51 г/л, альбумин 21 г/л, креатинин 79 мкмоль/л, АЛТ 20 Ед/л, АСТ 18 ЕД/л, мочевины 6 ммоль/л, холестерин 3,3 ммоль/л, билирубин общий 6 ммоль/л, билирубин прямой 3 мкмоль/л, СКФ 70,86/1,73 м². Общий анализ мочи: реакция кислая, удельный вес 1018, белок -, сахар -, лейкоциты -, эритроциты -. Выполнена профилактическая ФЛГ, на которой обнаружена диссеминация неясной этиологии (рис. 23). Пациентка направлена к фтизиатру с подозрением на туберкулез легких. Госпитализирована в противотуберкулезный стационар. На КТ ОГК – диссеминация в верхних долях обоих легких, фаза инфильтрации (рис. 24).

При исследовании мокроты молекулярно-генетическими методами была выявлена ДНК МБТ с сохранением лекарственной чувствительности и получен рост культуры МБТ на жидких и плотных средах с сохранением лекарственной чувствительности МБТ. Установлен диагноз: Диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации, МБТ+, I ГДУ.



Рисунок 23. – Флюорография больной, 69 лет. В верхних отделах обоих легких множественные очаги разных размеров и плотности, сливающиеся между собой с уменьшением в объеме верхних отделов обоих легких с признаками пневмосклероза, корни подтянуты вверх.

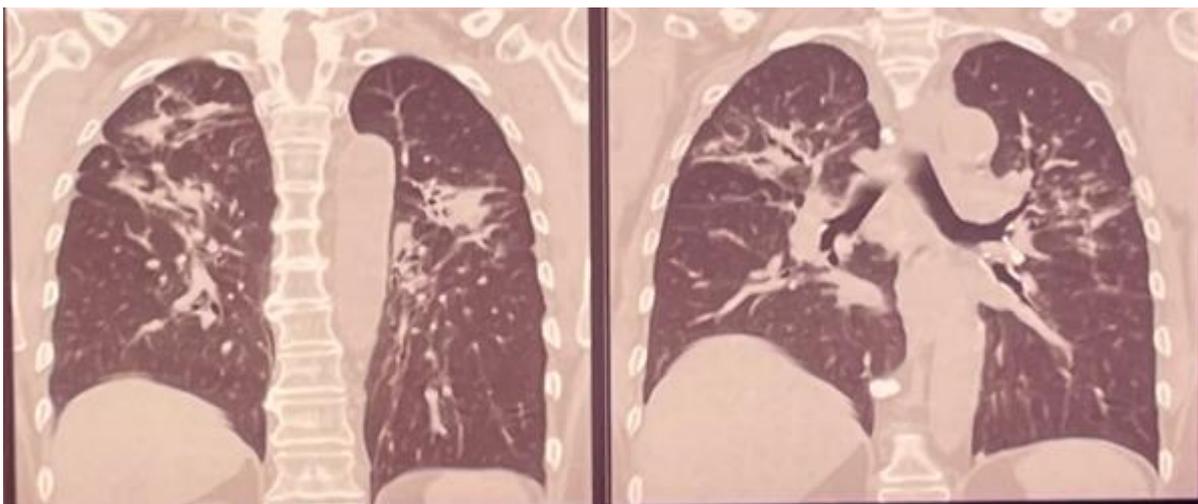


Рисунок 24. – КТ ОГК больной, 69 лет. Множественные очаги в верхних и средних отделах обоих легких, сливающиеся между собой в участки инфильтрации, верхние и средние отделы легких уменьшены в объеме, корни подтянуты вверх.

Клинический пример демонстрирует стертую клинику туберкулеза у больной пожилого возраста со старческой астенией. Интоксикационный синдром был выражен слабостью и потерей веса, которые были расценены как проявления коморбидного фона. Бронхолегочный синдром отсутствовал. У пациентки была выявлена распространенная форма туберкулеза. Клиника туберкулеза маскировалась сопутствующей патологией – постоянная форма ФП, последствия ОНМК. В гемограмме наблюдалась гипохромная анемия, тромбоцитопения, лейкопения, в биохимическом анализе крови – гипоальбуминемия, что может свидетельствовать о физиологическом иммунодефиците.

Таким образом, клиника туберкулеза органов дыхания у лиц старше 60 лет представлена интоксикационным и бронхолегочным синдромами, имела следующие особенности: интоксикационный синдром выражался в виде слабости, потери веса более 5 кг в течение 6 месяцев, потливости, которые могли быть проявлениями старческой астении и сопутствующей патологии. Лихорадка встречалась редко (18,9%) у пациентов пожилого и старческого возраста и носила в большинстве случаев субфебрильный характер (15,8%). Бронхолегочный синдром чаще был представлен влажным кашлем (43,3%) и одышкой (37,5%), однако жалобы носили чаще смешанный характер в виду коморбидной патологии бронхолегочной системы (ХОБЛ).

Старческая астения усугубила клинические проявления туберкулеза органов дыхания и маскировала его. У пациентов со старческой астенией реже, чем у пациентов без старческой астении наблюлось повышение температуры (7,7% и 25%, $p < 0,01$), но чаще влажный кашель (53,8% и 35,7%, $p < 0,05$). В структуре форм туберкулеза у лиц старше 60 лет преобладали диссеминированная (32,7%) и инфильтративная (26,7%) формы. У пациентов старше 60 лет со старческой астенией чаще, чем среди больных без старческой астении был диссеминированный туберкулез (58,3% и 36,7%, $p < 0,05$), но реже очаговая форма (0 и 15%, $p < 0,01$), туберкулома (8,3% и 15%, $p < 0,05$). Объем поражения у пациентов старше 60 лет был больше, чем у

среднего возраста: поражение было тотальным у 34,8% больных старше 60 лет и 19,4% больных среднего возраста ($p < 0,01$), двусторонним у 56,9% больных старше 60 лет и 39,4% больных среднего возраста ($p < 0,01$). У пациентов со старческой астенией процесс был более распространенный, чем среди больных без старческой астении: субтотальное распространение у больных со старческой астенией в 62,5% случаев, в то время как у больных без старческой астении - 2,9% ($p < 0,01$).

Бактериовыделение у пациентов старше 60 лет реже диагностировалось, чем в группе сравнения (45,9% и 71,8% соответственно, $p < 0,01$). Однако массивность бактериовыделения увеличивалась с возрастом, достигая обильного бактериовыделения у больных старческого возраста в 62,1% случаев. Спектр лекарственной устойчивости МБТ среди групп была сходен. Деструкции легочной ткани среди лиц старше 60 лет встречались реже, чем в группе сравнения (17,6% и 53,8%, $p < 0,01$), но размеры полостей были больше.

Клинические проявления туберкулеза органов дыхания у лиц старше 60 лет отличались от клиники туберкулеза в среднем возрасте. Стоит отметить, что клиника в старческом возрасте, в отличие от пожилого характеризовалась стертойостью проявлений, более распространенными процессами, массивным бактериовыделением, наличием деструкций с большими полостями распада. В свою очередь, клиника туберкулеза органов дыхания в пожилом возрасте (60-74 года) по клинике была сходна с таковой в группе среднего возраста, но имела особенности в виде меньшей встречаемости фебрильной лихорадки.

На момент выявления более, чем у половины больных туберкулезом старше 60 лет была декомпенсация коморбидной патологии, что затрудняло диагностику туберкулеза.

Изменения в лабораторных показателях у данной возрастной группы характеризовались наличием анемии (39,4%), лейкопении (20,7%), тромбоцитопении (4,9%), при этом с возрастом – снижение всех показателей крови. В общем анализе мочи изменения были расценены как проявления

коморбидной патологии, так и туберкулезной интоксикации. В биохимическом анализе крови наблюдались гипоальбуминемия (41,2%), повышение уровня АЛТ (41,2%), АСТ (42,3%), снижение СКФ (21,8%), что можно объяснить проявлением интоксикационного синдрома, полипрогмазии и коморбидной патологии. Уровень СРБ был повышен только у трети больных старше 60 лет. У пациентов со старческой астенией наблюдалась тенденция к снижению всех показателей крови. Такие изменения можно расценить как проявления физиологического иммунодефицита, которые существенно меняют клинику и затрудняют диагностику у данной возрастной группы.

Выявленные изменения свидетельствуют о стертой клинической картине туберкулеза у лиц старше 60 лет, особенно у пациентов старше 75 лет, поздней диагностике заболевания. Старческая астения маскировала и усугубляла клинику туберкулеза, что приводило также к задержке диагностики.

4.2 Особенности клиники внелегочного туберкулеза у пациентов старше 60 лет

У 102 пациентов старше 60 лет были изучены клинические проявления внелегочного туберкулеза. У всех пациентов был исключен легочный туберкулез.

В структуре внелегочных форм туберкулеза среди лиц старше 60 лет преобладали туберкулез костно-суставной системы (40,8%) и туберкулез мочеполовой системы (27,3%) (рисунок 25). Туберкулез периферических лимфатических узлов был у 9,1% больных старше 60 лет. Редкие внелегочные формы встречались в 9,1% случаев, из них туберкулез печени - в 7,3%, туберкулез лор органов – 1,8% случаев. Туберкулез кожи был у 7,3% больных старше 60 лет. Туберкулез центральной нервной системы был у 2,6% пациентов.

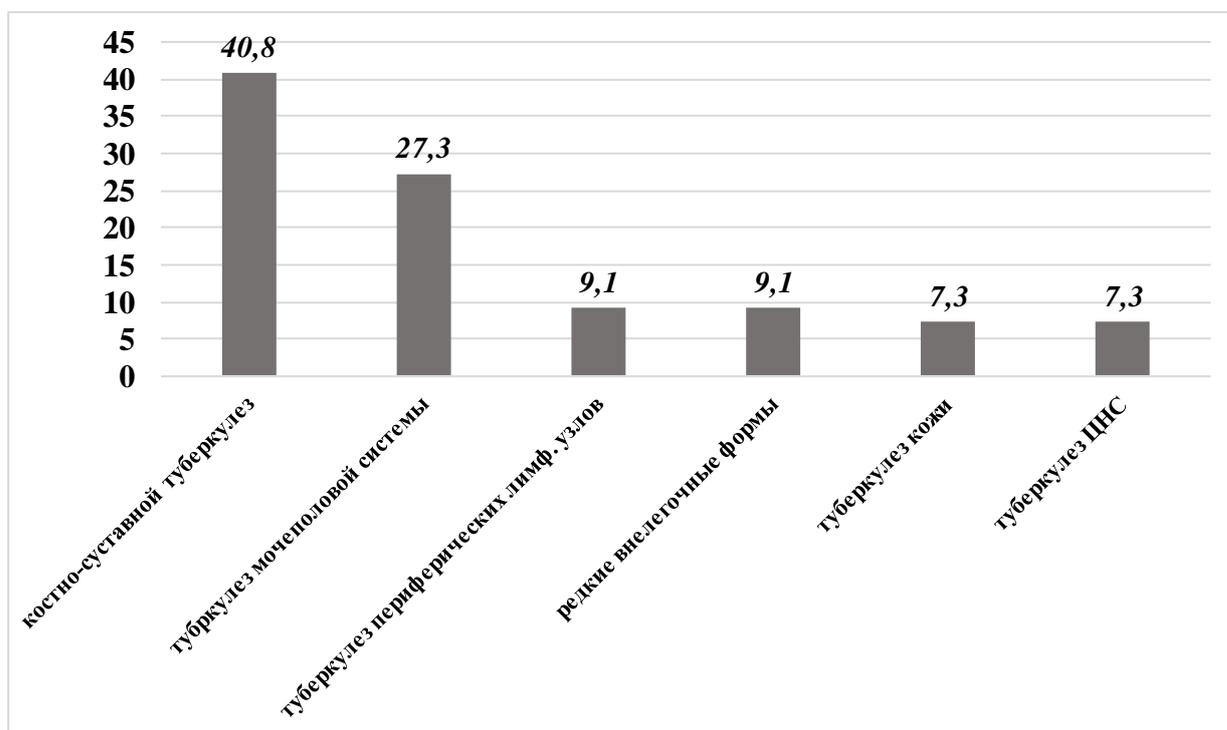


Рисунок 25. – Структура внелегочных форм туберкулеза у лиц старше 60 лет, %

Интоксикационный синдром встречался у 100% больных старше 60 лет, который был представлен слабостью (100%), потливостью (62,7%),

потерей веса (60,8%) (таблица 24). Повышение температуры встречалось в 17,7% случаев, чаще до субфебрильных цифр (11,8%).

Таблица 24. – Клиника внелегочного туберкулеза у лиц старше 60 лет и среднего возраста

Клинический синдром	60-74л, %	75-89г, %	Старше 60 лет, %	45-59 лет, %	P1	P2
	n=32	n=19	n=51	n=28		
Интоксикационный	100%	100%	100%	100%	>0,05	>0,05
Слабость	100%	100%	100%	100%	>0,05	>0,05
Потливость	46,9%	89,4%	62,7%	46,4%	<0,01	>0,05
Повышение температуры до фебрильных цифр	9,3%	-	5,9%	21,4%	>0,05	<0,05
Повышение температуры до субфебрильных цифр	15,6%	5,3%	11,8%	53,6%	>0,05	<0,01
Потеря веса	50%	78,9%	60,8%	42,9%	<0,05	>0,05
Локальные симптомы со стороны пораженных органов	100%	100%	100%	100%	>0,05	>0,05

n – абсолютное количество пациентов

P1 - достоверность различий при сравнении группы пожилого и старческого возраста

P2 - достоверность различий при сравнении группы пациентов старше 60 лет и среднего возраста

Интоксикационный синдром был ярко выражен с развитием слабости до утраты способности к самообслуживанию у 21,4% пациентов старше 60 лет. Среди всех больных старше 60 лет реже, чем в группе среднего возраста встречалась лихорадка, в том числе фебрильная (5,9% и 21,4%, $p < 0,05$). В клинике интоксикационного синдрома в пожилом, старческом возрасте и среди долгожителей преобладали слабость, потливость, потеря веса.

Лихорадка встречалась в группе пожилого и старческого возраста, при этом фебрильная - только среди больных пожилого возраста.

Проявления интоксикационного синдрома в группе пожилого возраста были сходны с проявлениями в группе среднего возраста, которая выражалась слабостью у всех больных, потливостью примерно в половине случаев, потерей веса, за исключением лихорадки. Клиника интоксикационного синдрома в группе старческого возраста, в сравнении с пожилым возрастом характеризовалась отсутствием фебрильной лихорадки, а также более частой потерей веса более чем на 5 кг в течение 6 месяцев и потливостью (78,9% и 50%, $p < 0,05$, 89,4% и 46,9%, $p < 0,01$).

Локальные симптомы со стороны пораженных органов встречались у 100% больных старше 60 лет, как и в среднем возрасте. Данные жалобы вынуждали больных обращаться за медицинской помощью.

Было изучено влияние старческой астении на выраженность интоксикационного синдрома у больных старше 60 лет (таблица 25).

Таблица 25. – Клиника внелегочного туберкулеза у лиц старше 60 лет в зависимости от наличия старческой астении

Клинический синдром	Старческая астения	Отсутствие старческой астении	p
	n=12	n=21	
Интоксикационный	100%	100%	>0,05
Слабость	100%	100%	>0,05
Потливость	83,3%	42,9%	<0,05
Повышение температуры до фебрильных цифр	-	14,3%	>0,05
Повышение температуры до субфебрильных цифр	25%	38,1%	>0,05
Потеря веса	91,7%	76,2%	>0,05
Локальные синдромы со стороны пораженных органов	100%	100%	>0,05

n – абсолютное количество пациентов

P - достоверность различий при сравнении группы со старческой астенией и без старческой астении

Проявления интоксикационного синдрома были сходны в группе со старческой астенией и без нее, однако потливость чаще встречалась у пациентов со старческой астенией (83,3% и 42,9%, $p < 0,05$). В группе со старческой астенией лихорадка носила только субфебрильных характер (25%).

Бактериовыделение среди больных старше 60 лет встречалось в 34,6% случаев – у больных с туберкулезом мочеполовой системы и туберкулезом кожи.

У пациентов старше 60 лет и среднего возраста лекарственная устойчивость МБТ встречалась с одинаковой частотой: в 2,6% случаев – к стрептомицину у пациентов старше 60 лет и 3,6% к стрептомицину у больных среднего возраста.

В структуре коморбидной патологии у больных внелегочным туберкулезом старше 60 лет преобладали гипертоническая болезнь (82,4%), атеросклероз (74,5%), гастрит (54,9%), ИБС (45,1%), недостаточность питания (45,1%), анемия (37,3%) (рисунок 26).

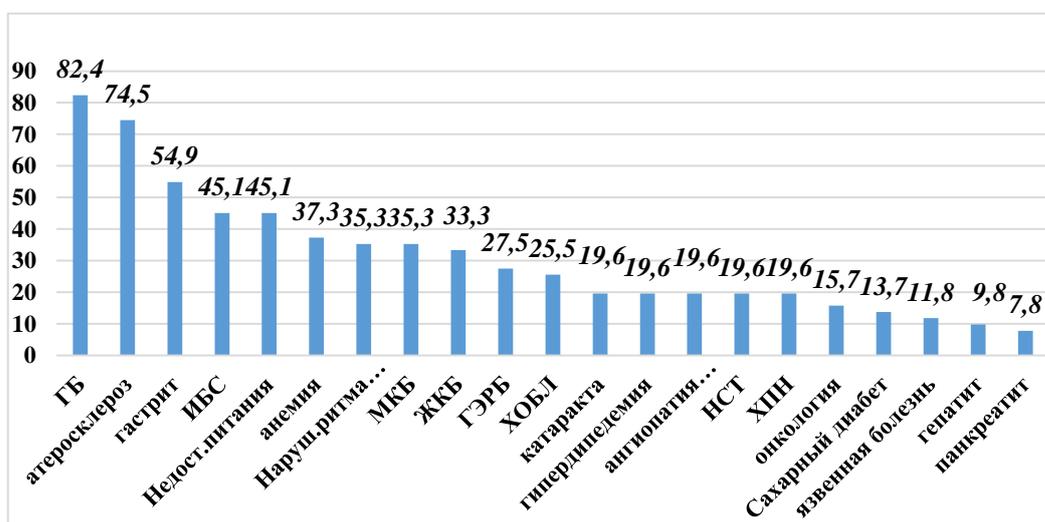


Рисунок 26. – Структура коморбидной патологии у больных внелегочным туберкулезом старше 60 лет, %

Среди лиц старше 60 лет в 2,6 раза чаще, чем среди среднего возраста встречались анемия (37,3% и 14,3%, $p < 0,01$), недостаточность питания

(45,1% и 7,1%, $p < 0,01$), нейросенсорная тугоухость (НСТ) (19,6% и 3,6%, $p < 0,01$), но реже встречались панкреатит (7,8% и 21,4%, $p < 0,05$), язвенная болезнь (ЯБ) (11,8% и 21,4%, $p < 0,05$) (таблица 26). Статистически значимых различий в структуре сопутствующей патологии в группе больных пожилого и старческого возраста установлено не было.

Таблица 26. – Коморбидная патология у больных внелегочным туберкулезом старше 60 лет

заболевание	60-74л, %	75-89г, %	старше 60 лет, %	45-59 лет, %	P1	P2
	n=32	n=19	n=51	n=28		
ГБ	78,1	89,5	82,4	71,4	>0,05	>0,05
атеросклероз	68,8	84,2	74,5	64,3	>0,05	>0,05
ХОБЛ	21,9	31,6	25,5	25	>0,05	>0,05
ИБС	43,8	47,4	45,1	28,6	>0,05	>0,05
гастрит	56,3	52,6	54,9	50	>0,05	>0,05
Анемия	34,4	42,1	37,3	14,3	>0,05	<0,01
гиперлипидемия	21,9	15,8	19,6	14,3	>0,05	>0,05
катаракта	21,9	15,8	19,6	14,3	>0,05	>0,05
недостаточность питания	37,5	57,9	45,1	7,1	>0,05	<0,01
Ангиопатия сетчатки	21,9	15,8	19,6	10	>0,05	>0,05
Нарушения ритма сердца	31,3	42,1	35,3	14,3	>0,05	<0,05
онкология	18,8	10,5	15,7	17,9	>0,05	>0,05
Нейросенсорная тугоухость	21,9	15,8	19,6	3,6	>0,05	<0,01
ХПН	15,6	26,3	19,6	7,1	>0,05	>0,05
ГЭРБ	28,1	26,3	27,5	17,9	>0,05	>0,05
МКБ	40,6	31,6	35,3	17,9	>0,05	>0,05
ЖКБ	34,4	31,6	33,3	17,9	>0,05	>0,05
Язвенная болезнь	12,5	10,5	11,8	21,4	>0,05	<0,05
Сахарный диабет	18,8	5,3	13,7	14,3	>0,05	>0,05
гепатит	15,6	-	9,8	21,4	>0,05	<0,05
панкреатит	12,5	-	7,8	21,4	>0,05	<0,05

n – абсолютное количество пациентов

P1 - достоверность различий при сравнении группы пожилого и старческого возраста

P2 - достоверность различий при сравнении группы пациентов старше 60 лет и среднего возраста

Декомпенсация коморбидной патологии на момент установления диагноза чаще регистрировалась у пациентов старше 60 лет, чем у пациентов среднего возраста (76,5% и 28,6%, $p < 0,01$). У больных из группы старческого возраста декомпенсация сопутствующих заболеваний на момент установления диагноза туберкулеза встречалась чаще (94,7%), чем у больных из группы пожилого возраста (65,6%, $p < 0,01$).

В гемограмме среди больных внелегочным туберкулёзом старше 60 лет изменения были в 72,5% случаев (таблица 27). У пациентов старше 60 лет чаще, чем среди больных среднего возраста встречалась лейкопения (27,5% и 3,6%, $p < 0,01$), анемия (37,3% и 14,3%, $p < 0,05$), но реже лейкоцитоз (19,6% и 71,4%, $p < 0,01$), ускорение СОЭ (49% и 75%, $p < 0,05$).

Таблица 27. – Изменения в гемограмме у больных внелегочным туберкулезом старше 60 лет и среднего возраста

Изменения в гемограмме	60-74л, %	75-89г, %	Старше 60 лет, %	45-59 лет, %	P1	P2
	n=32	n=19	n=51	n=28		
Нормальные показатели	31,3%	20%	27,5%	14,3%	>0,05	>0,05
Лейкоцитоз	25%	10,5%	19,6%	71,4%	>0,05	<0,01
Лейкопения	9,4%	57,9%	27,5%	3,6%	<0,01	<0,01
Лимфопения, абс.	9,4%	20%	13,7%	3,6%	>0,05	>0,05
Лимфопения, %	9,4%	20%	13,7%	3,6%	>0,05	>0,05
Тромбоцитопения	6,3%	15,8%	9,8%	-	>0,05	>0,05
Анемия	25%	57,9%	37,3%	14,3%	<0,01	<0,05
Гипохромная анемия	25%	52,6%	35,3%	10,7%	<0,01	<0,05
Гиперхромная анемия	-	5,3%	2%	3,6%	>0,05	>0,05
Ускорение СОЭ	65,6%	20%	49%	75%	<0,01	<0,05
Нейтрофильный сдвиг	21,9%	10,5%	17,6%	71,4%	>0,05	<0,01

n – абсолютное количество пациентов

P1 - достоверность различий при сравнении группы пожилого и старческого возраста

P2 - достоверность различий при сравнении группы пациентов старше 60 лет и среднего возраста

В группе пожилого возраста чаще встречался лейкоцитоз, чем среди больных старческого возраста (25% и 10,5%, $p>0,05$), но реже лейкопения (9,4% и 57,9%, $p<0,01$). Анемия чаще встречалась у пациентов старческого возраста, чем среди пожилых больных (57,9% и 25%, $p<0,01$).

Были изучены лабораторные показатели у пациентов со старческой астенией и без нее. У пациентов со старческой астенией чаще, чем в группе больных без старческой астении встречалась анемия (100% и 71,4%, $p<0,01$) (таблица 28). В группе больных со старческой астенией не наблюдалось лейкоцитоза, лейкопения была в 50% случаев.

Таблица 28. – Изменения в гемограмме у больных внелегочным туберкулезом старше 60 лет со старческой астенией и без старческой астении.

Изменения в гемограмме	Старческая астения	Отсутствие старческой астении	p
	n=12	n=21	
Нормальные показатели	-	19,1%	>0,05
Лейкоцитоз	-	19,1%	>0,05
Лейкопения	50%	28,6%	>0,05
Лимфопения, абс.	50%	28,6%	>0,05
Лимфопения, %	50%	28,6%	>0,05
Тромбоцитопения	25%	9,5%	>0,05
Анемия	100%	71,4%	<0,01
Гипохромная анемия	100%	71,4%	<0,01
Гиперхромная анемия	-	4,8%	>0,05
Ускорение СОЭ	16,7%	42,9%	>0,05
Нейтрофильный сдвиг	-	19,1%	>0,05

n – абсолютное количество пациентов

P - достоверность различий при сравнении группы со старческой астенией и без старческой астении

В общем анализе мочи изменения были у 35,3% больных старше 60 лет (таблица 29). Патологические изменения в общем анализе мочи были сходны с изменениями в среднем возрасте. Однако гематурия встречалась только у больных старческого возраста.

У пациентов старше 60 лет изменения в общем анализе мочи были связаны с туберкулезом мочеполовой системы в 33,8%, в 66,2% - с проявлениями коморбидной патологии, среди пациентов среднего возраста – в 85,7% изменения расценены как проявления туберкулеза мочеполовой системы, в 14,3% - как клиника сопутствующих заболеваний.

Таблица 29. – Изменения в общем анализе мочи у больных внелегочным туберкулезом старше 60 лет и среднего возраста

Изменения в общем анализе мочи	60-74л, %	75-89г, %	Старше 60 лет, %	45-59 лет, %	P1	P2
	n=32	n=19	n=51	n=28		
Нормальные показатели	65,6%	63,2%	64,7%	75%	>0,05	>0,05
Лейкоцитурия	34,3%	42,1%	37,3%	25%	>0,05	>0,05
Гематурия	0	15,8%	5,9%	0	<0,05	>0,05

n – абсолютное количество пациентов

P1 - достоверность различий при сравнении группы пожилого и старческого возраста

P2 - достоверность различий при сравнении группы пациентов старше 60 лет и среднего возраста

Среди пациентов со старческой астенией чаще, чем среди больных без старческой астении встречались лейкоцитурия (50% и 25%, $p>0,05$), гематурия (25% и 4,8%, $p>0,05$) (таблица 30). Достоверно значимых различий не было получено в силу небольшой выборки.

Таблица 30. – Изменения в общем анализе мочи у больных внелегочным туберкулезом старше 60 лет со старческой астенией и без старческой астении

Изменения в общем анализе мочи	Старческая астения	Отсутствие старческой астении	p
	n=12	n=21	
Нормальные показатели	25%	52,4%	>0,05
Лейкоцитурия	50%	25%	>0,05
Гематурия	25%	4,8%	>0,05

n – абсолютное количество пациентов

P - достоверность различий при сравнении группы со старческой астенией и без старческой астении

В биохимическом анализе крови в группе старше 60 лет чаще встречались гипоальбуминемия (43,1%), повышение уровня АСТ (35,3%), АЛТ (35,3%), снижение СКФ (25,5%), повышение уровня глюкозы (25,5%) (таблица 31). В группе старше 60 лет чаще, чем в группе среднего возраста встречалась гипоальбуминемия (43,1% и 3,6%, $p < 0,01$), повышение уровня глюкозы (25,5% и 7,1%, $p < 0,05$), но реже повышение уровня СРБ (23,5% и 64,3%, $p < 0,01$), увеличение уровня АЛТ и АСТ (35,3% и 46,4%, $p < 0,05$).

В группе старческого возраста чаще встречалась, чем в группе пожилого возраста гипоальбуминемия (63,1% и 34,4%, $p < 0,05$), но реже повышение СРБ (5,3% и 34,4%, $p < 0,05$).

Таблица 31. – Изменения в биохимическом анализе крови у больных внелегочным туберкулезом старше 60 лет и среднего возраста

Изменения в биохимическом анализе крови	60-74л,	75-89г,	Старше 60	45-59	P1	P2
	%	%	лет, %	лет, %		
	n=32	n=19	n=51	n=28		
Без патологии	53,1%	47,4%	51%	25%	>0,05	<0,05
Повышение СРБ	34,4%	5,3%	23,5%	64,3%	<0,05	<0,01
Увеличение АЛТ	31,3%	42,1%	35,3%	46,4%	>0,05	<0,05
Увеличение АСТ	31,3%	42,1%	35,3%	46,4%	>0,05	<0,05
Повышение билирубина	18,8%	10,5%	15,7%	25%	>0,05	>0,05
Повышение холестерина	15,6%	10,5%	13,7%	25%	>0,05	>0,05
Снижение СКФ	21,9%	31,6%	25,5%	10,7%	>0,05	>0,05
Повышение глюкозы	31,3%	15,8%	25,5%	7,1%	>0,05	<0,05
гипоальбуминемия	34,4%	63,1%	43,1%	3,6%	<0,05	<0,01

n – абсолютное количество пациентов

P1 - достоверность различий при сравнении группы пожилого и старческого возраста

P2 - достоверность различий при сравнении группы пациентов старше 60 лет и среднего возраста

У пациентов со старческой астенией чаще, чем в группе без старческой астении чаще встречалась гипоальбуминемия (91,7% и 57,1%, $p < 0,01$) (таблица 32). В группе пациентов со старческой астенией не было повышения уровня СРБ.

Таблица 32. – Изменения в биохимическом анализе крови у больных внелегочным туберкулезом старше 60 лет со старческой астенией и без старческой астении

Изменения в биохимическом анализе крови	Старческая астения	Отсутствие старческой астении	p
	n=12	n=21	
Без патологии	8,3%	28,6%	>0,05
Повышение СРБ	-	19%	>0,05
Увеличение АЛТ	8,3%	9,5%	>0,05
Увеличение АСТ	8,3%	9,5%	>0,05
Повышение билирубина	8,3%	9,5%	>0,05
Повышение холестерина	8,3%	9,5%	>0,05
Снижение СКФ	16,7%	14,3%	>0,05
Повышение глюкозы	8,3%	14,3%	>0,05
Гипоальбуминемия	91,7%	57,1%	<0,01

n – абсолютное количество пациентов

P - достоверность различий при сравнении группы со старческой астенией и без старческой астении

Таким образом, у больных внелегочным туберкулезом старше 60 лет, также, как и у больных туберкулезом органов дыхания, изменения лабораторных показателей характеризовались тенденцией с возрастом к снижению – анемии, лейкопении, тромбоцитопении. Изменения в биохимическом анализе крови расценены как проявления туберкулезной интоксикации и коморбидной патологии.

Клинический пример 2.

Больной, мужчина 76 лет, предъявляет жалобы на боли в спине, потеря веса на 10 кг за последние 8 месяцев.

Состоял на учете у кардиолога по поводу гипертонической болезни, у невролога – по поводу остеохондроза поясничного отдела позвоночника. Контакт с туберкулезом отрицает. Ранее туберкулезом не болел. Последняя ФЛГ – год назад без патологии.

Считает себя больным в течение 8 месяцев, когда впервые почувствовал боль в поясничном отделе позвоночника. Обратился к неврологу, назначено лечение: НПВС, хондропротекторы, с положительным эффектом. Далее пациента беспокоили повторные приступы боли, лечился самостоятельно приемом НПВС. В течение последних 3 недель ухудшение самочувствия, сильная боль, не купируется приемом НПВС, онемения ног, не мог встать с кровати. Объективно: Состояние средней степени тяжести. Кожа и видимые слизистые бледные. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Подкожно-жировая клетчатка развита достаточно. ИМТ 18,6 кг/м². При аускультации легких выслушивается везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД 140/90 мм рт ст. ЧСС 98 ударов в минуту. Менингеальных симптомов нет. Живот мягкий, безболезненный, доступен к пальпации во всех отделах. Печень, селезенка не увеличены. Локально: отмечается резкая болезненность при пальпации остистых отростков L2-L3. Физиологические отправления не нарушены. Экстренно госпитализирован в отделение терапевтического профиля, где выполнена КТ поясничного отдела позвоночника: деструкция тел позвонков L2-L3, формирование абсцесса с натечником (рисунок 27), заподозрен специфический процесс. В гемограмме: эритроциты $3,9 \cdot 10^{12}$, гемоглобин 109 г/л, цветовой показатель 0,79, тромбоциты $185 \cdot 10^9$, лейкоциты $5,8 \cdot 10^9$, эозинофилы 3%, палочкоядерные гранулоциты 5%, сегментоядерные гранулоциты 67%, лимфоциты 15%, моноциты 10%, СОЭ 15 мм/ч. Биохимический анализ крови: глюкоза 4,9 ммоль/л, общий белок 70 г/л, альбумин 41 г/л, креатинин 72 мкмоль/л, АЛТ 21 Ед/л, АСТ 20 Ед/л, мочевины 5,6 ммоль/л, холестерин 4,3 ммоль/л, билирубин общий 10 ммоль/л, билирубин прямой 4 мкмоль/л, СКФ 96/1,73 м². Общий анализ мочи: реакция

кислая, удельный вес 1017, белок - , сахар - , лейкоциты - , эритроциты -. Консультирован фтизиатром. Госпитализирован в противотуберкулезный стационар, установлен диагноз: туберкулезный спондилит L2-L3, МБТ-, 1 ГДУ.



Рисунок 27. – КТ поясничного отдела позвоночника, больной 76 лет. Деструкция тел позвонков L2-L3, формирование абсцесса с натечником, с остеосклерозом и кальцинацией.

Данный клинический пример демонстрирует особенности клиники туберкулеза внелегочной локализации у пациента старческого возраста. Выраженный интоксикационный синдром был расценен как проявление синдромосходной патологии. Пациент неоднократно обращался с локальными жалобами к специалистам общей лечебной сети. Изменения в общем анализе крови, биохимическом анализе крови характеризовались анемией, отсутствием лейкоцитоза, ускорения СОЭ.

Таким образом, клиника туберкулеза внелегочной локализации у лиц старше 60 лет была стерта. Интоксикационный синдром был представлен в большинстве случаев слабостью, потливостью и потерей веса более чем на 5 кг за последние 6 месяцев. Интоксикационный синдром был более выражен в группе старше 60 лет, чем в группе среднего возраста. Клиника

интоксикационного синдрома в группе старческого возраста, в сравнении с пожилым возрастом характеризовалась отсутствием фебрильной лихорадки, а также более частой потерей веса более чем на 5 кг в течение 6 месяцев и потливостью. Старческая астения усугубила клинику интоксикационного синдрома. Локальные симптомы со стороны пораженных органов присутствовали у 100% больных. В структуре внелегочного туберкулеза у лиц старше 60 лет преобладали туберкулез костно-суставной системы и мочеполовой системы. Встречались редкие локализации туберкулеза такие как кожа, печень, лор-органы. Бактериовыделение было у всех больных старше 60 лет с мочеполовым туберкулезом и туберкулезом кожи. Лекарственная устойчивость МБТ встречалась редко, по спектру сходна со средним возрастом. В общем анализе крови у больных старше 60 лет часто встречалась анемия, лейкопения, в биохимическом анализе крови – гипоальбуминемия, что говорит о физиологическом иммунодефиците и развитии синдрома мальнутриции на фоне туберкулеза и старческой астении.

Резюме

Клиника туберкулеза у лиц старше 60 лет характеризовалась стертой. Интоксикационный синдром при туберкулезе органов дыхания представлен слабостью (92,2%), потерей веса более 5 кг в течение 6 месяцев (67,5%), потливостью (43,5%), которые могли быть проявлениями старческой астении. Лихорадка встречалась редко (18,9%) у пациентов пожилого и старческого возраста и носила в большинстве случаев субфебрильный характер (15,8%). Бронхолегочный синдром чаще был представлен влажным кашлем (43,3%) и одышкой (37,5%), однако жалобы носили чаще смешанный характер в виду коморбидной патологии бронхолегочной системы (ХОБЛ). В структуре форм туберкулеза встречались распространенные формы с преобладанием диссеминированной (32,7%) и инфильтративной (26,7%) форм. Старческая астения усугубила течение туберкулеза органов дыхания и маскировала его. У пациентов со старческой астенией процесс был более распространенный, чем среди больных без старческой астении: субтотальное

распространение у больных со старческой астенией в 62,5% случаев, в то время как у больных без старческой астении - 2,9% ($p < 0,01$). Бактериовыделение у пациентов старше 60 лет реже диагностировалось, чем в группе среднего возраста (45,9% и 71,8% соответственно, $p < 0,01$). Однако массивность бактериовыделения увеличивалась с возрастом, достигая обильного бактериовыделения у больных старческого возраста в 62,1% случаев. Спектр лекарственной устойчивости среди групп была сходен. Деструкции легочной ткани среди лиц старше 60 лет встречались реже, чем в группе среднего возраста (17,6% и 53,8%, $p < 0,01$), но размеры полостей были больше.

Клиника в старческом возрасте, в отличие от пожилого характеризовалась более распространенными процессами, массивным бактериовыделением, наличием деструкций с большими полостями распада. В свою очередь, клиника туберкулеза органов дыхания в пожилом возрасте по клинике была сходна с таковой в группе среднего возраста, но имела особенности в виде меньшей встречаемости фебрильной лихорадки.

Изменения в лабораторных показателях у лиц старше 60 лет характеризовались наличием анемии (39,4%), лейкопении (20,7%), тромбоцитопении (4,9%), при этом с возрастом – снижение всех показателей крови. В общем анализе мочи изменения были расценены как проявления коморбидной патологии, так и туберкулезной интоксикации. В биохимическом анализе крови наблюдались гипоальбуминемия (41,2%), повышение уровня АЛТ (41,2%), АСТ (42,3%), снижение СКФ (21,8%), что можно объяснить проявлением интоксикационного синдрома, полипрогмазии и коморбидной патологии. Уровень СРБ был повышен только у трети больных старше 60 лет.

При внелегочном туберкулезе интоксикационный синдром был представлен слабостью, потливостью, потерей веса более чем на 5 кг в течение 6 месяцев. Особенностью интоксикационного синдрома у пациентов старше 60 лет как при туберкулезе органов дыхания явилась редкая

встречаемость лихорадки. Локальные симптомы со стороны пораженных органов присутствовали у 100% больных. В структуре внелегочного туберкулеза у лиц старше 60 лет преобладали туберкулез костно-суставной системы и мочеполовой системы, но встречались и редкие локализации такие как кожа, печень, ЛОР-органы. Лабораторные показатели у данной возрастной группы сходны с таковыми при туберкулезе органов дыхания.

ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ ВЫЯВЛЕНИЯ И ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕ 60 ЛЕТ

5.1 Особенности выявления и диагностики туберкулеза органов дыхания у пациентов старше 60 лет

У пациентов старше 60 лет наблюдалась значительная задержка диагностики туберкулеза органов дыхания. Сроки выявления туберкулеза от момента обращения в общую лечебную сеть (ОЛС) до установления диагноза составили более одного месяца у 59,1% больных старше 60 лет (таблица 33).

Таблица 33. – Сроки выявления туберкулеза органов дыхания у лиц старше 60 лет и среднего возраста от момента обращения с жалобами в ОЛС

Сроки выявления туберкулеза	60-74л, %	75-89л, %	90 и старше, %	Старше 60 лет, %	45-59 лет, %	P1	P2
	n=318	n=105	n=4	n=425	n=172		
До 2 недель	24,5	14,3	-	22,8	44,7	<0,05	<0,01
2 недели - 1 месяц	17,6	20	-	18,1	30,2	>0,05	< 0,01
1 -2 месяца	40,3	19	-	34,8	23,8	<0,01	< 0,01
2-6 месяцев	6,9	32,4	75	13,6	-	<0,01	<0,01
6-12 месяцев	4,7	7,6	25	5,6	-	>0,05	<0,01
Не диагностирован при жизни	4,4	6,7	-	4,9	5,8	>0,05	>0,05

n – абсолютное количество пациентов

P1 - достоверность различий при сравнении группы пожилого и старческого возраста

P2 - достоверность различий при сравнении группы пациентов старше 60 лет и среднего возраста

Сроки диагностики у больных старше 60 лет были значительно больше, чем среди пациентов группы сравнения среднего возраста: до 2 недель – у 22,8% пациентов старше 60 лет и 44,7% среднего возраста ($p < 0,01$), 1-2

месяца – 34,8% пациентов старше 60 лет и 23,8% среднего возраста ($p < 0,01$), более 2 месяцев - только среди пациентов старше 60 лет (19,2%).

Сроки диагностики туберкулеза у больных пожилого возраста (60-74 года) были меньше, чем в группе старческого возраста (75-89 лет): 2-месяцев у 6,9% лиц пожилого возраста и 32,4% – старческого возраста ($p < 0,01$).

У пациентов со старческой астенией наблюдались наибольшие сроки диагностики туберкулеза: более 2 месяцев у 50% больных со старческой астенией и 22% - без старческой астении ($p < 0,01$) (таблица 34).

Таблица 34. – Сроки выявления туберкулеза органов дыхания у лиц старше 60 лет со старческой астенией и без от момента обращения с жалобами в ОЛС

Сроки выявления туберкулеза	Старческая астения	Отсутствие старческой астении	P
	n=51	n=250	
До 2 недель	9,8	19,6	>0,05
2 недели - 1 месяц	13,7	19,2	>0,05
1 -2 месяца	23,5	38,4	<0,05
2-6месяцев	41,1	20	<0,01
6-12 месяцев	9,8	2	<0,01
Не диагностирован при жизни	2	0,8	>0,05

n – абсолютное количество пациентов

P - достоверность различий при сравнении групп со старческой астенией и без старческой астении

При прохождении профилактической ФЛГ туберкулез органов дыхания выявлялся реже среди лиц старше 60 лет, чем среди пациентов среднего возраста (27,1% и 55,2%, $p < 0,01$) (таблица 35). По обращению с жалобами интоксикационного и бронхолегочного характера выявление чаще было в группе лиц старше 60 лет, чем среди пациентов среднего возраста (47,1% и 17,4%, $p < 0,01$).

В группе пожилого возраста выявление при прохождении профилактической ФЛГ было чаще, чем в группе старческого (34% и 6,7%, $p < 0,01$), но реже при обращении с жалобами интоксикационного и бронхолегочного характера (37,1% и 78,1%, $p < 0,01$).

Таблица 35. – Пути выявления туберкулеза органов дыхания у лиц старше 60 лет и среднего возраста

Пути выявления туберкулеза	60-74л, %	75-89г, %	90 и старше, %	Старше 60 лет, %	45-59 лет, %	P1	P2
	n=318	n=105	n=4	n=425	n=172		
Профилактическая ФЛГ	34	6,7	-	27,1	55,2	<0,01	<0,01
По обращению с жалобами интоксикационного и бронхолегочного характера	37,1	78,1	100	47,1	17,4	<0,01	<0,01
При обследовании по поводу других заболеваний	16,4	15,2	-	16	18,6	>0,05	>0,05
При прохождении профилактического осмотра	12,6	1,9	-	9,9	8,7	<0,01	<0,01

n – абсолютное количество пациентов

P1 - достоверность различий при сравнении группы пожилого и старческого возраста

P2 - достоверность различий при сравнении группы пациентов старше 60 лет и среднего возраста

Старческая астения существенно затрудняла выявление туберкулеза (таблица 36). Выявление при обращении с жалобами интоксикационного и бронхолегочного характера было в большинстве случаев как у пациентов со старческой астенией (52,9%), так и без нее (43,2%). При прохождении ФЛГ был выявлен туберкулез у больных со старческой астенией только в 5,9% случаев, у лиц без старческой астении – в 30% случаев ($p < 0,01$). В группе пациентов со старческой астении выявление туберкулеза произошло в 15,7% случаев в рамках прохождения диспансеризации пожилого населения.

Таблица 36. – Пути выявления туберкулеза органов дыхания у лиц старше 60 лет со старческой астенией и без старческой астении

Пути выявления туберкулеза	Старческая астения	Отсутствие старческой астении	P
	n=51	n=250	
Профилактическая ФЛГ	5,9	30	<0,01
По обращению с жалобами интоксикационного и бронхолегочного характера	52,9	43,2	>0,05
При обследовании других заболеваний	17,6	21,6	>0,05
При прохождении диспансеризации пожилого населения	15,7	5,2	<0,01

n – абсолютное количество пациентов

P - достоверность различий при сравнении групп со старческой астенией и без старческой астении

Была изучена давность прохождения ФЛГ у пациентов старше 60 лет из них не помнят давность прохождения ФЛГ 27,6% пациентов. Предыдущая ФЛГ была выполнена год назад у 29,3% больных старше 60 лет – патологии не выявлено, 2 года назад – у 24,1% – патологии не выявлено, более 2 лет назад – 19% больных – патологии не выявлено. У пациентов с выполненным ФЛГ один год назад были выявлены очаговый и инфильтративный туберкулез. Имелись трудности интерпретации ФЛГ в связи с возрастными изменениями и коморбидной патологии бронхолегочной системы (ХОБЛ, бронхоэктазы). Данное наблюдение показывает необходимость ежегодной ФЛГ мобильным пациентам старше 60 лет.

Лечились в ОЛС несколько раз в течение года до выявления туберкулеза по поводу пневмонии 13,8% пациентов старше 60 лет. У 9,8% исследуемых больных процесс был принят за злокачественный. Несколько неэффективных курсов антибиотикотерапии в анамнезе были у 12% больных. Отсутствие эффекта от базисной терапии коморбидной патологии в анамнезе

было у 18,4% больных. В анамнезе за 6 месяцев до выявления туберкулеза перенесенная новая коронавирусная инфекция была у 19% исследуемых пациентов, в том числе грипп – у 12%, коклюш – 5% пациентов старше 60 лет. Таким образом, в зоне внимания врачей ОЛС в течение 6 месяцев находились 36% пациентов старше 60 лет, уже имеющих признаки интоксикации и бронхолегочного синдрома туберкулезного характера, маскированные сопутствующей патологией, старческой астенией и ошибочными диагнозами.

Всем больным в противотуберкулезном учреждении при обследовании проводили исследование мокроты методом простой микроскопии, люминесцентной, посева на жидкие и плотные питательные среды, молекулярно-генетическими методами. Среди больных туберкулезом органов дыхания старше 60 лет бактериовыделение было установлено в 45,9% случаев. Из них старше 60 лет бактериовыделение было установлено с помощью микроскопии с окраской по Цилю-Нильсену и люминесцентной микроскопии в 67,6% случаев посева на жидкие и плотные питательные среды – 94,1% случаев, при этом молекулярно-генетические методы (МГМ) были положительными в 100% случаев, только МГМ -5,9% случаев. Таким образом, МГМ могут быть эффективными в половине случаев для выявления туберкулеза у лиц старше 60 лет.

Иммунодиагностика туберкулеза была проведена у 195 больных старше 60 лет, из них 80 пациентам проведена реакция Манту с 2 ТЕ и 195 проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР), Т-SPOT.TB тест был выполнен 20 пациентам. Иммунодиагностика среди больных среднего возраста была проведена у 119 пациентов, среди них 37 больным - реакция Манту с 2 ТЕ, 82 - проба с АТР (таблица 37).

Среди пациентов старше 60 лет чаще, чем в группе среднего возраста регистрировались отрицательные реакции на кожные пробы: проба Манту (41,2% и 0%, $p < 0,01$) и проба с АТР (66,7% и 49,6%, $p < 0,01$). Отрицательный результат реакции Манту с 2ТЕ был чаще в группе старческого возраста, чем

среди пожилых пациентов, что может говорить о более выраженном физиологическом иммунодефиците с возрастом.

Таблица 37. – Иммунодиагностика у больных туберкулезом органов дыхания старше 60 лет и среднего возраста

Иммунодиагностика	60-74 года, %	75-89 лет, %	Старше 90 лет, %	Всего старше 60 лет, %	45-59 лет, %	P1	P2
Р.Манту с 2 ТЕ	n=42	n=34	n=4	n=80	n=37		
Положительный результат р.Манту с 2 ТЕ	59,8	35,4	25	50,8	73,6	<0,01	<0,01
Отрицательный результат р.Манту с 2 ТЕ	40,2	64,6	75	41,2	0	<0,01	<0,01
Гиперергический результат р.Манту с 2 ТЕ	0	0	0	0	26,4	>0,05	<0,01
Проба с АТР	n=127	n=64	n=4	n=195	n=37	P1	P2
Положительный результат пробы с АТР	34,4	31,6	0	33,3	9,2		
Отрицательный результат пробы с АТР	65,6	68,4	100	66,7	49,6	>0,05	>0,05
Гиперергический результат пробы с АТР	0	0	0	0	41,2	>0,05	<0,01
T-SPOT.TB тест	n=13	n=6	n=1	n=20	-	P1	P2
Положительный результат T-SPOT.TB	100	100	100	100	-	>0,05	-

n – абсолютное количество пациентов

P1 - достоверность различий при сравнении группы пожилого и старческого возраста

P2 - достоверность различий при сравнении группы пациентов старше 60 лет и среднего возраста

Было изучено влияние старческой астении на информативность иммунологических тестов в диагностике туберкулеза органов дыхания (таблица 38).

Таблица 38. – Иммунодиагностика у больных туберкулезом органов дыхания старше 60 лет со старческой астенией и без старческой астении

Иммунодиагностика	Старческая астения	Отсутствие старческой астении	P
	n=51	n=150	
Положительный результат р.Манту с 2 ТЕ	60,8	36	<0,01
Отрицательный результат р.Манту с 2 ТЕ	39,2	64	<0,01
Положительный результат пробы с АТР	35,3	30	>0,05
Отрицательный результат пробы с АТР	64,7	70	>0,05
Положительный результат Т-SPOT.TB	100	100	>0,05

n – абсолютное количество пациентов

P - достоверность различий при сравнении групп со старческой астенией и без старческой астении

У пациентов со старческой астенией чаще встречался отрицательный результат пробы Манту, чем среди пациентов без старческой астении (39,2% и 64%, $p < 0,01$).

Были изучены группы пациентов старше 60 лет с положительным результатом Т-SPOT.TB теста и положительным или отрицательным результатом пробы с АТР (таблица 39).

Статистически значимых отличий по возрасту, полу, формам туберкулеза и характеристике туберкулезного процесса, тяжести туберкулеза, старческой астении, сопутствующим заболеваниям получено не было.

Таблица 39. – Характеристика групп пациентов старше 60 лет с положительным T-SPOT.TB тестом и положительным или отрицательным результатом пробы с АТР

Характеристика	Пациенты с положительным результатом пробы с АТР и положительным результатом T-SPOT.TB, %	Пациенты с отрицательным результатом пробы с АТР и положительным результатом T-SPOT.TB, %	P
	n=10	n=10	
Возраст 60-74 года	60	70	>0,05
Возраст 75-89 лет	40	20	>0,05
Возраст 90 лет и старше	0	10	>0,05
Женский пол	60	50	>0,05
Мужской пол	40	50	>0,05
Диссеминированный туберкулез	40	50	>0,05
Инфильтративный туберкулез	20	10	>0,05
Туберкулез ВДП, трахеи и бронхов	10	10	>0,05
Казеозная пневмония	10	10	>0,05
Внелегочный туберкулез	20	20	>0,05
Бактериовыделение	60	50	>0,05
Полости распада	40	40	>0,05
Старческая астения	20	30	>0,05
Бронхолегочная патология	70	60	>0,05
Сердечно-сосудистая патология	90	100	>0,05
Патология зрительной системы	50	40	>0,05
Патология ЛОР- органов	30	10	>0,05
Онкология	10	10	>0,05
Лейкопения в общем анализе крови	30	50	>0,05
Тяжелое течение туберкулеза	50	50	>0,05

n – абсолютное количество пациентов

P - достоверность различий при сравнении групп со отрицательным и положительным результатом пробы с АТР

T-SPOT.TB показал более высокую чувствительность, чем проба с АТР ($p < 0,01$). Положительные результаты T-SPOT.TB теста при положительном, а также отрицательном результате пробы с АТР свидетельствуют о возможности использования данного метода для диагностики туберкулеза у лиц старше 60 лет.

Была рассмотрена информативность рентгенологических методов в выявлении и диагностике туберкулеза у лиц старше 60 лет. Рентгенологическое исследование было выполнено всем больным. Среди пациентов старше 60 лет классические рентгенологические признаки встречались в 90,8% случаев (таблица 40). Атипичные рентгенологические признаки были представлены локализациями в нижних отделах легких, гомогенным затемнением, лучистостью и тяжами.

В группе пожилого возраста классические рентгенологические признаки туберкулеза были у 89,6% пациентов, в группе старческого возраста – у 93,3%. Среди долгожителей классическая рентгенологическая картина туберкулеза органов дыхания была у 100% больных.

При рентгенологическом исследовании у больных старше 60 лет кальцинаты ВГЛУ встречались в 16,7% случаев, кальцинаты в легких - в 22,8% больных. Пневмосклероз, фиброз был у 64,5% пациентов, эмфизема – у 35,5%, бронхоэктазы – у 31,1%, буллы – у 10,5% пациентов старше 60 лет. Всего остаточные изменения после спонтанно излеченного туберкулеза по данным рентгенологического исследования, чаще первичного имели 64,5% пациентов.

Среди пациентов старше 60 лет классическая рентгенологическая картина туберкулеза встречалась, как и в среднем возрасте в большинстве случаев (90,8% и 94,8%).

Таблица 40. – Рентгенологические особенности туберкулеза органов дыхания у лиц старше 60 лет и среднего возраста

	60-74 года, %	75-89 лет, %	Старше 90 лет, %	Всего старше 60 лет, %	45-59 лет, %	P1	P2
	n=318	n=105	n=4	n=425	n=172		
Классические рентгенологические признаки туберкулеза	89,6	93,3	100	90,8	94,8	>0,05	>0,05
- Локализация в 1,2,6 сегментах	89,6	93,3	100	90,8	94,8	>0,05	>0,05
- Очаги	89,6	93,3	100	90,8	94,8	>0,05	>0,05
-Полости распада	15,3	25	50	17,6	53,8	>0,05	<0,05
-Стабильность изменений во времени	20,8	13,4	50	18,4	10,4	>0,05	>0,05
-Полиморфизм изменений	89,6	93,3	100	90,8	94,8	>0,05	>0,05
Атипичные рентгенологические признаки	10,4	6,7	0	9,2	5,2	>0,05	>0,05
Кальцинаты ВГЛУ	15,1	19	100	16,7	4,7	>0,05	<0,01
Кальцинаты легких	21,3	25,7	75	22,8	9,9	>0,05	<0,01
Пневмосклероз, фиброз	62,9	67,6	100	64,5	31,4	>0,05	<0,01
Буллы	9,7	15,2	25	11,3	10,5	>0,05	>0,05
Бронхоэктазы	29,9	33,3	75	31,1	19,8	>0,05	<0,01
Эмфизема	34,3	39	25	35,5	20,9	>0,05	>0,05

n – абсолютное количество пациентов

P1 - достоверность различий при сравнении группы пожилого и старческого возраста

P2 - достоверность различий при сравнении группы пациентов старше 60 лет и среднего возраста

Компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК) была выполнена всем больным туберкулезом. Классические рентгенологические признаки встречались в 90,8% случаев. Атипичные рентгенологические

признаки были в 9,2% случаев, но КТ позволила уточнить характер имеющихся изменений: выявлены очаги (2,7%), неоднородность (3,4%), полиморфизм изменений (3,6%). При проведении КТ ОГК были установлены кальцинаты ВГЛУ в 23,2% случаев, кальцинаты в легких - в 27,8% больных. Пневмосклероз, фиброз был у 68,5% пациентов, эмфизема – у 35,5%, бронхоэктазы – у 41,1%, буллы – у 13,5% пациентов старше 60 лет. Остаточные изменения после спонтанно излеченного туберкулеза по данным КТ ОГК были выявлены у 75,8% пациентов, чаще, чем при выполнении рентгенологического исследования (64,5%, $p < 0,05$).

Остаточные посттуберкулезные изменения (ОТИ) были у 75,8% пациентов старше 60 лет и были расценены как малые в 93,2% случаев и как большие в 6,8% случаев. Среди пациентов среднего возраста ОТИ были в 44,8% случаев, при этом в 94,8% случаев – малые, в 5,2% - большие. Высокий удельный вес ОТИ в легких (64,5%) и ВГЛУ (23,3%) у пациентов с впервые выявленным туберкулезом старше 60 лет, а также преобладание лекарственной чувствительности МБТ свидетельствует о преимущественно эндогенном характере развития туберкулеза под влиянием как сопутствующих заболеваний, старения, так и неблагоприятных внешних факторов.

Бронхоскопия была проведена 45,9% пациентам старше 60 лет. У 54,1% больных старше 60 лет были противопоказания к проведению исследования – тяжесть состояния в силу декомпенсации коморбидной патологии, туберкулеза, старческой астении. Туберкулез бронхов был установлен с помощью бронхоскопии у 5,9% исследуемых. В 41,2% случаев при бронхоскопии визуализировался атрофический эндобронхит, в 11,8% – катаральный эндобронхит. Рубцовые изменения бронхов были описаны у 11,8% больных старше 60 лет, обструкции сегментарных бронхов - у 8,8% пациентов, пигментация слизистой бронхов – у 8,8% больных.

Среди группы сравнения бронхоскопия была проведена у 84,3% пациентов. У 9,9% больных был описан туберкулез нижнедолевого бронха,

атрофический бронхит – у 15,2% больных, катаральный – у 38,1% больных среднего возраста.

Среди пациентов старше 60 лет при бронхоскопии чаще, чем среди больных среднего возраста был описан атрофический бронхит (41,2% и 15,2% $p < 0,01$), что является возрастной особенностью.

При проведении бронхоскопии выполнялся забор промывных вод бронхов с последующим исследованием на МБТ. Бактериовыделение при этом методе было установлено в 69% случаев в группе больных старше 60 лет и в 78% случаев среди больных среднего возраста.

Демонстрацией особенностей выявления и диагностики туберкулеза у пациентов старше 60 лет может служить следующий клинический пример.

Клинический пример 3.

Больной, 70 лет, предъявлял жалобы на влажный кашель, одышку, потерю веса на 8кг, слабость.

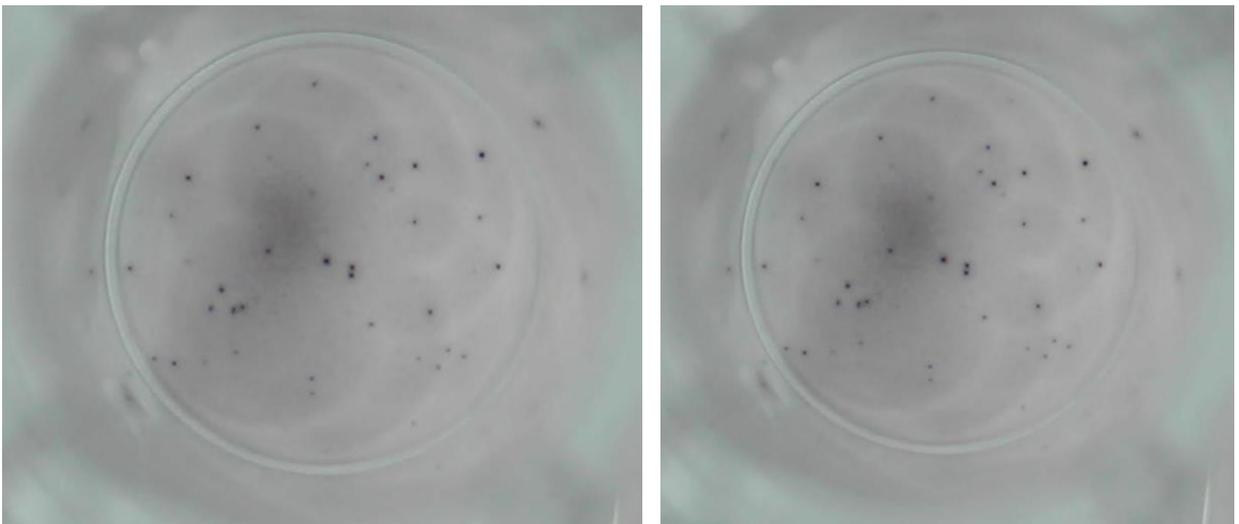
Состоял на учете у кардиолога по поводу гипертонической болезни. Контакт с туберкулезом отрицает. Ранее туберкулезом не болел. Последняя ФЛГ – два года назад, кадр поднять не удалось. Заключение - без патологии. Пациент находился в группе социального риска – низкий уровень дохода, неблагоприятные условия жизни.

Считает себя больным в течение двух месяцев, когда появился влажный кашель со скудной мокротой, подъем температуры тела до 38С. За медицинской помощью не обращался. Через 2 недели от момента появления кашля - вызов терапевта по месту жительства. Выполнена рентгенография органов грудной клетки – верхнедолевая пневмония, госпитализирован в терапевтическое отделение, где получал лечение в течение 3х недель: цефтриаксон 1,0 1 раз в сутки 10 дней, левофлоксацин 0,5 2 раза в сутки 7 дней, амброксол 30мг 3 раза в сутки 14 дней – без эффекта. Объективно: Состояние средней степени тяжести. Кожа и видимые слизистые бледные. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Подкожно-жировая клетчатка развита недостаточно. ИМТ 15,6 кг/м². При аускультации легких

выслушивается ослабленное дыхание, хрипы влажные среднепузырчатые над всей поверхностью легких. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД 140/88 мм рт ст. ЧСС 100 ударов в минуту. Менингеальных симптомов нет. Живот мягкий, безболезненный, доступен к пальпации во всех отделах. Печень, селезенка не увеличены. Физиологические отправления не нарушены. Выполнен анализ мокроты методом микроскопии: выявлены КУМ +. Госпитализирован в противотуберкулезный стационар. В гемограмме: эритроциты $3,53 \cdot 10^{12}$, гемоглобин 77 г/л, цветовой показатель 0,75, тромбоциты $497 \cdot 10^9$, лейкоциты $9,2 \cdot 10^9$, эозинофилы 0,2%, палочкоядерные гранулоциты 0,1%, сегментоядерные гранулоциты 92,1%, лимфоциты 3,9%, моноциты 3,6%, СОЭ 120 мм/ч. Биохимический анализ крови: глюкоза 4,8 ммоль/л, общий белок 59,8 г/л, альбумин 26 г/л, креатинин 55 мкмоль/л, АЛТ 84 Ед/л, АСТ 121 Ед/л, мочевины 5,2 ммоль/л, холестерин 2,97 ммоль/л, билирубин общий 6,7 ммоль/л, билирубин прямой 3,8 мкмоль/л, СКФ 100/1,73 м². СРБ 137 г/л. ВИЧ, гепатит В – отриц. Общий анализ мочи: реакция кислая, удельный вес 1019, белок +, сахар -, лейкоциты 1-2, эритроциты 30-40 в поле зрения. КТ ОГК – двусторонняя казеозная пневмония, буллы, бронхоэктазы (рисунок 28). Анализы мокроты методом микроскопии, посева на жидкие и плотные питательные среды – МБТ +, лекарственная чувствительность ко всем препаратам сохранена, молекулярно-генетическими методами – положительный. УЗИ почек: Диффузные изменения почечного синуса обеих почек. Двусторонний гидрокалиоз. Образование в мочевом пузыре 17*8*16 см. Анализ мочи на КУМ – отрицательный. Проба с АТР – результат отрицательный. Т-SPOT.TB тест - результат положительный (рисунок 29). Установлен диагноз: Двусторонняя казеозная пневмония, МБТ (+), лекарственная чувствительность МБТ сохранена, 1 ГДУ. Сопутствующий: ХОБЛ. Образование мочевого пузыря.



Рисунок 28. – Больной, 70 лет, КТ органов грудной клетки



Количество спотов (специфически сенсibilизированных Т-лимфоцитов)	Референтные значения
Антиген А (ESAT-6) - 15	≤ 4 спотов - результат отрицательный 5-7 спотов – результат сомнительный ≥ 8 спотов – результат положительный
Антиген В (CFP10) - 20	

Заключение:

**РЕЗУЛЬТАТ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО
ИССЛЕДОВАНИЯ НА M.TUBERCULOSIS
МЕТОДОМ T-SPOT.TB
ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ**

Рисунок 29. – Больной, 70 лет, T-SPOT.TB тест

Данный клинический случай демонстрирует длительные сроки диагностики туберкулеза у пациента пожилого возраста. У пациента были длительные выраженный интоксикационный и бронхолегочный синдромы. Больной лечился по поводу верхнедолевой пневмонии, получил два неэффективных курса антибиотикотерапии. Выявление туберкулеза произошло методом микроскопии мокроты на КУМ. В гемограмме гипохромная анемия, средней степени тяжести, лимфопения, ускорение СОЭ. В биохимическом анализе крови выражена гипоальбуминемия, что говорит об истощении пациента. СРБ резко повышен. На КТ ОГК были классические признаки остро прогрессирующей формы туберкулеза, а также изменения, характерные для ХОБЛ. Проба с АТР была неинформативна, в отличие от T-SPOT.TB теста. Этот феномен можно объяснить иммуносупрессией с дефицитом Т-лимфоцитов на фоне старческой астении и тяжелого течения туберкулеза. На УЗИ почек было выявлено образование мочевого пузыря, предположительно – онкологический процесс, биопсию в связи с тяжелым состоянием пациента не проводили. Развитие остро прогрессирующей формы туберкулеза - казеозной пневмонии можно объяснить вероятно наличием онкологического процесса, старческой астенией, ХОБЛ и социальным неблагополучием пациента.

Таким образом, у больных туберкулезом старше 60 лет наблюдалась длительная задержка диагностика (более одного месяца в 59,1% случаев). В старческом возрасте сроки диагностики больше, чем в пожилом возрасте, что связано с маскированием симптомов туберкулеза при развитии старческой астении.

Выявление туберкулеза у пациентов старше 60 лет происходило в 47,1% случаев по обращению с жалобами интоксикационного и бронхолегочного характера. Анализ мокроты является информативным методом для диагностики туберкулеза у лиц старше 60 лет в 50% случаев, однако, существуют проблемы на этапе сбора мокроты, так как пациенты с трудом откашливают мокроту и затруднен процесс сбора в связи с

геронтологическими особенностями. Высокий удельный вес отрицательной реакции на пробу Манту и пробу с АТР свидетельствует об иммунодефиците, который обусловлен суммарным действием факторов течения туберкулеза и старческими изменениями. T-SPOT.TB тест показал более высокую чувствительность, чем проба с АТР ($p < 0,01$). Ежегодная профилактическая ФЛГ является информативным методом выявления туберкулеза для транспортабельных лиц старше 60 лет.

Классические рентгенологические признаки легочного туберкулеза были у 90,8% больных старше 60 лет, поэтому рентгенологический метод является информативными диагностики туберкулеза органов дыхания. Компьютерная томография органов грудной клетки является высокоэффективным методом в плане детализации характера имеющихся изменений, дифференциальной диагностике с другими заболеваниями. Остаточные посттуберкулезные изменения были у 75,8% пациентов старше 60 лет и были расценены как малые в 93,2% случаев и как большие в 6,8% случаев. Бронхоскопия показала себя как информативный метод диагностики туберкулеза в 69% случаев, однако, среди лиц старше 60 лет часто встречались противопоказания к проведению исследования.

5.2 Особенности выявления и диагностики внелегочного туберкулеза

Среди больных старше 60 лет наблюдалась значительная задержка диагностики внелегочного туберкулеза. Сроки выявления туберкулеза от момента обращения в ОЛС до установления диагноза составляли более одного месяца у 100% больных старше 60 лет (таблица 41).

Таблица 41. – Сроки выявления внелегочного туберкулеза у лиц старше 60 лет и среднего возраста от момента обращения с жалобами в ОЛС

	60-74л, %	75-89г, %	Старше 60 лет, %	45-59 лет, %	P1	P2
	n=32	n=19	n=51	n=32		
До 2 недель	-	-	-	3,1	>0,05	>0,05
2 недели - 1 месяц	-	-	-	46,9	>0,05	< 0,01
1 -2 месяца	12,5	5,3	9,8	43,8	>0,05	< 0,01
2-6 месяцев	50	26,3	41,2	12,5	>0,05	< 0,01
6-12 месяцев	18,8	47,4	29,4	-	<0,05	<0,01
Более 12 месяцев	18,8	21,1	19,6	-	>0,05	<0,01

n – абсолютное количество пациентов

P1 - достоверность различий при сравнении группы пожилого и старческого возраста

P2 - достоверность различий при сравнении группы пациентов старше 60 лет и среднего возраста

Среди пациентов пожилого возраста сроки установления диагноза составили менее 6 месяцев у 32,5%. В группе старческого возраста сроки диагностики туберкулеза более 6 месяцев – у 68,5% пациентов.

Сроки диагностики туберкулеза у больных пожилого возраста были меньше, чем в группе старческого возраста: 6-12 месяцев у 18,8% лиц пожилого возраста и 47,4% – старческого возраста ($p < 0,05$).

Сроки диагностики у лиц старше 60 лет были значительно больше, чем среди пациентов группы сравнения: 2-6 месяцев – у 41,2% пациентов старше 60 лет и 12,5% среднего возраста ($p < 0,01$), диагностика более 6 месяцев была только в группе больных старше 60 лет (49% и 0, $p < 0,01$).

Старческая астения увеличивала сроки диагностики туберкулеза: более 12 месяцев задержка диагностики произошла у 50% больных со старческой астенией и 14,3% - без старческой астении ($p < 0,05$) (таблица 42).

Таблица 42. – Сроки выявления внелегочного туберкулеза у лиц старше 60 лет со старческой астенией и без от момента обращения с жалобами в ОЛС

	Старческая астения, %	Отсутствие старческой астении, %	P
	n=12	n=21	
1 -2 месяца	8,3	14,3	>0,05
2-6 месяцев	16,7	52,4	<0,05
6-12 месяцев	25	19	>0,05
Более 12 месяцев	50	14,3	<0,05

n – абсолютное количество пациентов

P - достоверность различий при сравнении групп со старческой астенией и без старческой астении

Иммунодиагностика была проведена 100% больным с внелегочными формами туберкулеза. Проба Манту с 2 ТЕ была проведена 29 больным старше 60 лет: 19 пациентов пожилого возраста, 10 - старческого возраста. В группе среднего возраста проба Манту с 2ТЕ выполнена 24 больным. Проба с АТР проведена всем больным пожилого, старческого и среднего возраста. T-SPOT.TB тест выполнен 4 больным старше 60 лет.

Среди пациентов старше 60 лет чаще в 2 раза, чем в группе среднего возраста регистрировался отрицательный результат пробы с АТР (68,6% и 31,3%, $p < 0,01$) (таблица 43). Увеличение доли пациентов с отрицательными

результатами иммунологических кожных проб с возрастом можно объяснить иммуностарением, формированием физиологического иммунодефицита.

Таблица 43. – Иммунодиагностика у больных туберкулезом органов дыхания старше 60 лет и среднего возраста

	60-74 года, %	75-89 лет, %	Всего старше 60 лет, %	45-59 лет, %	P1	P2
р.Манту с 2 ТЕ	n=19	n=10	n=29	n=24		
Положительный результат р.Манту с 2 ТЕ	59,4	36,8	51	62,5	>0,05	>0,05
Отрицательный результат р.Манту с 2 ТЕ,	40,6	63,2	49	37,5	>0,05	>0,05
Проба с АТР	n=32	n=19	n=51	n=32	P1	P2
Положительный результат пробы с АТР	34,4	26,3	31,4	68,8	>0,05	< 0,01
Отрицательный результат пробы с АТР	65,6	73,7	68,6	31,3	>0,05	< 0,01
T-SPOT.TB тест	n=2	n=2	n=4	-	P1	P2
Положительный результат T-SPOT.TB	100	100	100	-	>0,05	-

n – абсолютное количество пациентов

P1 - достоверность различий при сравнении группы пожилого и старческого возраста

P2 - достоверность различий при сравнении группы пациентов старше 60 лет и среднего возраста

У пациентов со старческой астенией чаще иммунологические пробы были отрицательными, чем среди больных без старческой астении: проба с АТР (66,7% и 52,4%, $p>0,05$) (таблица 44).

Таблица 44. – Иммунодиагностика у больных внелегочным туберкулезом старше 60 лет со старческой астенией и без старческой астении

	Старческая астения, %	Отсутствие старческой астении, %	P
	n=12	n=21	
Положительный результат р.Манту с 2 ТЕ	66,7	57,1	>0,05
Отрицательный результат р.Манту с 2 ТЕ,	33,3	42,9	>0,05
Положительный результат пробы с АТР	33,3	47,6	>0,05
Отрицательный результат пробы с АТР	66,7	52,4	>0,05
Положительный результат Т-SPOT.TB	100	100	>0,05

n – абсолютное количество пациентов

P - достоверность различий при сравнении групп со старческой астенией и без старческой астении

Выявление туберкулеза внелегочных локализаций в 100% случаев было по обращению с жалобами в ОЛС.

В структуре внелегочных форм туберкулеза среди лиц старше 60 лет преобладают туберкулез костно-суставной системы (40,8%) и туберкулез мочеполовой системы (27,3%). Туберкулез периферических лимфатических узлов был у 9,1% больных старше 60 лет. Редкие внелегочные формы встречались в 9,1% случаев, из них туберкулез печени - в 7,3%, туберкулез лор органов – 1,8% случаев. Туберкулез кожи был у 7,3% больных старше 60 лет. Туберкулез центральной нервной системы диагностирован у 2,6% пациентов.

Костно-суставной туберкулез у лиц старше 60 лет был диагностирован у 21 пациента лучевыми методами, на которых выявлены признаки туберкулеза костей: разрешение и утолщение тел позвонков, деструкция суставных поверхностей, натечные абсцессы. Туберкулез костей был выявлен в 70% случаев на 3 стадии, в 30% - на второй стадии. Пункция

проводилась в 10% случаев, МБТ были выявлены методом ПЦР и посева на жидкие и плотные среды в 100% случаев, лекарственная чувствительность МБТ сохранена ко всем препаратам.

Туберкулез мочеполовой системы был выявлен при исследовании мочи на МБТ методом микроскопии у 14 пациентов (100%). При УЗ-исследовании органов мочевой системы визуализировались каверны одной почки в 75%, обеих почек – в 25%. Туберкулез данной локализации был выявлен на 3 стадии в 100%, был представлен туберкулезом почек, деструктивной формой, лекарственная устойчивость МБТ к стрептомицину у 75% пациентов.

Туберкулез периферических лимфатических узлов был выявлен у 5 пациентов (100%) случаев при гистологическом исследовании после удаления пораженного лимфатического узла. Был представлен у всех пациентов индуративной формой. Лекарственная чувствительность МБТ была сохранена ко всем препаратам.

Туберкулез кожи был представлен скрофулодермой у 4 пациентов (100%). Диагноз верифицирован при помощи гистологического исследования. Чувствительность МБТ была сохранена ко всем препаратам.

Туберкулез центральной нервной системы был представлен туберкулезным менингоэнцефалитом. Диагноз был диагностирован у 2 пациентов (100%) при исследовании ликвора на МБТ. Исследование ликвора проводилось в качестве дифференциальной диагностики с менингоэнцефалитами другой этиологии.

Туберкулез печени был включен в дифференциально-диагностический ряд наряду с метастазами в печени. Была выполнена пункция, гистологически установлен туберкулез печени у 4 пациентов (100%).

Туберкулез ЛОР-органов был представлен туберкулезом среднего уха у 1 пациента (100%). МБТ были обнаружены всеми методами (микроскопия, посев на жидкие и плотные питательные среды, МГМ) при исследовании отделяемого из уха. Лекарственная чувствительность была сохранена ко всем препаратам.

При лучевом исследовании органов грудной клетки у 24,8% больных внелегочным туберкулезом старше 60 лет встречались ОТИ, в том числе кальцинаты ВГЛУ - в 14% случаев, кальцинаты в легких - в 10,8% больных. Пневмосклероз, фиброз был описан у 20,5% пациентов, эмфизема – у 7,5%, бронхоэктазы – у 15,1%, буллы – у 10,5% пациентов старше 60 лет.

Генерализованный туберкулез был диагностирован у 6 пациентов старше 60 лет, который был представлен поражением легких в виде милиарного туберкулеза (100%), туберкулеза кишечника – парапроктит (16,7%), почек (66,7%) и костно-суставной системы (66,7%). Бактериовыделение было установлено у всех больных. Лекарственная чувствительность МБТ была сохранена ко всем препаратам в 100% случаев. Полости распада в легких были у всех больных генерализованным туберкулезом. Выявление больных генерализованным туберкулезом старше 60 лет произошло по обращению с жалобами бронхолегочного и интоксикационного синдрома. Сроки диагностики генерализованного туберкулеза составили более 2 месяцев у всех больных. У 3 пациентов в анамнезе была перенесенная в течение 6 месяцев COVID-19 инфекция, 3 пациентов получали иммуносупрессивную терапию по поводу онкологии. Клиника генерализованного туберкулеза была представлена ярко выраженным интоксикационным и бронхолегочным синдромами. Интоксикационный синдром был представлен фебрильной лихорадкой (83,3%), слабостью (100%), потерей веса более чем на 5 кг (100%). Проявления бронхолегочного синдрома включали влажный кашель (100%), одышку (100%). В гемограмме у больных в 100% случаев наблюдалась анемия, лейкоцитоз – 50%, лейкопения – 50%. В биохимическом анализе крови была гипоальбуминемия в 100% случаев, в 88,3% - повышение СРБ. В общем анализе мочи у 66,7% наблюдалась микрогематурия. Кожные пробы (проба Манту, проба с АТР) были отрицательными в 100% случаев. Бронхоскопия не проводилась из-за наличия противопоказаний в силу тяжелого состояния по туберкулезу.

Демонстрацией поздней диагностики внелегочного туберкулеза у пациента старше 60 лет может служить следующий клинический пример.

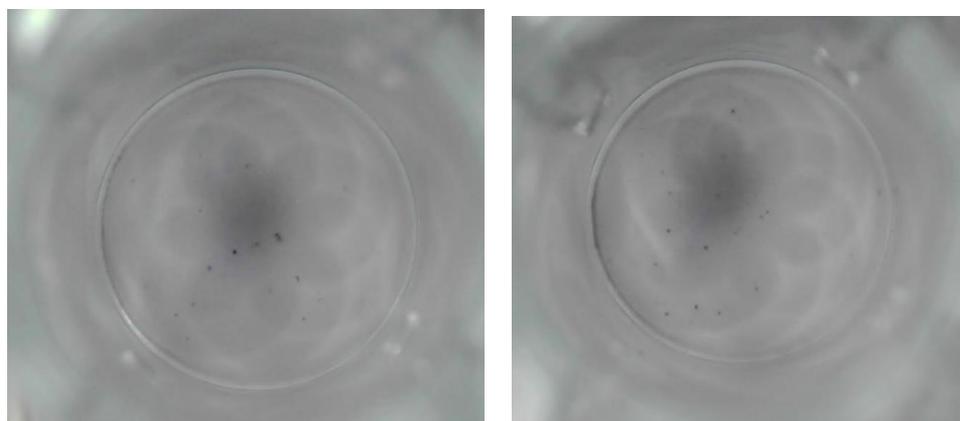
Клинический пример 4.

Больная, женщина 67 лет, предъявляла жалобы на слабость, ноющие боли в поясничной области справа.

Состояла на учете у эндокринолога по поводу сахарного диабета 2 типа, инсулинозависимого, у нефролога - по поводу мочекаменной болезни, хронического пиелонефрита более 30 лет. Операция 4 года назад – пиелолитотомия, нефростомия справа, сформировалась стриктура мочеточника. Контакт с туберкулезом отрицает. Ранее туберкулезом не болела. Последняя ФЛГ – год назад без патологии.

Ухудшение состояния отмечает в течение последнего месяца, когда появились боли и расстройства мочеиспускания. Обратилась к нефрологу по месту жительства. Проведено 2 курса антибиотикотерапии – без существенной динамики. Был заподозрен специфический процесс, выполнен анализ мочи – методом простой микроскопии с окраской по Цилю-Нильсену обнаружены КУМ. Госпитализирована в противотуберкулезный стационар. Объективно: Состояние средней степени тяжести. Кожа и видимые слизистые бледные. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Подкожно-жировая клетчатка развита достаточно. ИМТ 18,6 кг/м². При аускультации легких выслушивается везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД 135/90 мм рт ст. ЧСС 96 ударов в минуту. Менингеальных симптомов нет. Живот мягкий, безболезненный, доступен пальпации во всех отделах. Печень, селезенка не увеличены. Симптом Пастернацкого слабоположительный справа. Мочеиспускание свободное, моча мутная. В гемограмме: эритроциты $3,82 \cdot 10^{12}$, гемоглобин 119 г/л, цветовой показатель 0,77, тромбоциты $347 \cdot 10^9$, лейкоциты $7,7 \cdot 10^9$, эозинофилы 3%, палочкоядерные гранулоциты 5%, сегментоядерные гранулоциты 67%, лимфоциты 15%, моноциты 10%, СОЭ 15 мм/ч. Биохимический анализ крови: глюкоза 5,9 ммоль/л, общий белок 74

г/л, альбумин 41 г/л, креатинин 134 мкмоль/л, АЛТ 14 Ед/л, АСТ 14 Ед/л, мочевины 12,7 ммоль/л, холестерин 7,1 ммоль/л, билирубин общий 6,8 ммоль/л, билирубин прямой 3,8 мкмоль/л, СКФ 35/1,73 м², СРБ - отриц. Общий анализ мочи: реакция кислая, удельный вес 1010, белок 3+, сахар -, лейкоциты 12-14, эритроциты 35-40 в поле зрения. КТ ОГК – без патологии. Анализы мокроты методами микроскопии, посева на жидкие и плотные питательные среды, молекулярно-генетическими методами – отрицательные. УЗИ почек: визуализируется крупная полость в верхнем полюсе почки, содержащая взвесь, умеренный гидронефроз. Проба с АТР – результат отрицательный. T-SPOT.TB тест результат положительный (рисунок 30). На КТ ОГК были обнаружены единичные кальцинаты в легких. Установлен диагноз: кавернозный туберкулез правой почки, МБТ (+), ЛЧ сохранена ко всем препаратам, 1 ГДУ. Сопутствующий: ХБП С3. Хронический пиелонефрит. Сахарный диабет 2 типа, инсулинозависимый. Назначено лечение по режиму лекарственно чувствительного туберкулеза.



Количество спотов (специфически сенсибилизированных т-лимфоцитов)	Референтные значения
Антиген А (ESAT-6) - 4	≤ 4 спотов - результат отрицательный
Антиген В (CFP10) - 8	5-7 спотов – результат сомнительный
	≥ 8 спотов – результат положительный

Заключение: **РЕЗУЛЬТАТ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ НА M.TUBERCULOSIS МЕТОДОМ T-SPOT.TB ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ**

Рисунок 30. – Больная, 67 лет, T-SPOT.TB тест

Данный клинический пример демонстрирует позднюю диагностику туберкулеза мочевыделительной системы, отсутствие фтизиатрической

настороженности у врачей ОЛС. Пациентка находилась в группе риска по туберкулезу (сахарный диабет, хронический пиелонефрит, пожилой возраст), с длительно протекающим интоксикационным синдромом и плохо поддающимся стандартной антибактериальной терапии обострением хронического заболевания. Туберкулез протекал под маской мочекаменной болезни, хронического пиелонефрита. Пациентка была обследована на туберкулезный процесс на этапе кавернозного туберкулеза почек и стеноза мочеточника. В гемограмме наблюдалась анемия, в биохимическом анализе крови – снижение СКФ, гипоальбуминемия, СРБ – отрицательный. В общем анализе мочи – лейкоцитурия, гематурия, протеинурия. Проба с АТР была неинформативна, а T-SPOT.TB тест – положительный. Пациентка являлась бактериовыделителем.

Таким образом, у больных старше 60 лет наблюдается значительная задержка диагностики внелегочного туберкулеза от 4 до 16 месяцев. Туберкулез внелегочной локализации был выявлен в 100% случаев по жалобам. Кожные иммунологические тесты были неинформативны в диагностике внелегочного туберкулеза у лиц старше 60 лет. T-SPOT.TB тест показал высокую информативность среди пациентов старше 60 лет. При инструментальных исследованиях пораженных органов у больных старше 60 лет не выявлено специфических признаков туберкулеза, однако в сочетании с отсутствием эффекта от курсов антибактериальной терапии, частыми рецидивами коморбидной патологии пациенты были направлены к фтизиатру. Диагнозы были верифицированы – обнаружены МБТ или проведено гистологическое исследование.

Резюме

У больных старше 60 лет наблюдается значительная задержка диагностики как легочного (более одного месяца в 59,1% случаев), так и внелегочного туберкулеза (более 6 месяцев в 49% случаев). При этом в старческом возрасте сроки диагностики больше, чем в пожилом возрасте, что связано с маскированием симптомов туберкулеза при развитии старческой

астении. Выявление туберкулеза органов дыхания у пациентов старше 60 лет происходило в 47,1% случаев по обращению с жалобами интоксикационного и бронхолегочного характера. Анализ мокроты является информативным методом для диагностики легочного туберкулеза у лиц старше 60 лет в 50% случаев, однако существуют проблемы на этапе сбора мокроты. Среди иммунологических методов T-SPOT.TB тест показал более высокую чувствительность. Выявлено нерегулярное прохождение профилактической ФЛГ у 72,4% пациентов старше 60 лет. Имелись трудности интерпретации ФЛГ в связи с возрастными изменениями и коморбидной патологией бронхолегочной системы (ХОБЛ, бронхоэктазы). Ежегодная профилактическая ФЛГ является информативным методом выявления туберкулеза органов дыхания для транспортабельных лиц старше 60 лет. Рентгенологический метод является информативным для диагностики туберкулеза органов дыхания - классические рентгенологические признаки легочного туберкулеза выявлены в 90,8% случаев. Компьютерная томография органов грудной клетки является высокоэффективным методом в плане детализации характера имеющихся изменений, дифференциальной диагностики с другими заболеваниями. Остаточные посттуберкулезные изменения были у 75,8% пациентов старше 60 лет и были расценены как малые в 93,2% случаев и как большие в 6,8% случаев. Бронхоскопия показала себя как информативный метод диагностики туберкулеза в 69% случаев, однако среди лиц старше 60 лет часто встречались противопоказания к проведению исследования. У пациентов старше 60 лет встречались редкие локализации туберкулеза – кожа, печень, что можно объяснить физиологическим иммунодефицитом и приемом иммуносупрессивной терапии. Учитывая относительный высокий удельный вес внелегочных форм в структуре форм туберкулеза у лиц старше 60 лет, они являются группой риска по внелегочному туберкулезу, что актуально при увеличении числа больных, получающих иммуносупрессивную терапию в связи с онкологическими, аутоиммунными заболеваниями. При инструментальных

исследованиях пораженных органов у больных старше 60 лет не выявлено специфических признаков туберкулеза, однако в сочетании с отсутствием эффекта от курсов антибактериальной терапии, частыми рецидивами коморбидной патологии пациенты были направлены к фтизиатру.

5.3 Факторы риска развития туберкулеза у лиц старше 60 лет

Для выделения факторов, влияющих на развитие активного туберкулеза у лиц старше 60 лет, был использован факторный анализ.

Проведенный факторный анализ позволил выявить два фактора.

Первый фактор (25,6% от общей дисперсии выборки) можно условно обозначить как “гериатрический статус”. Согласно факторным нагрузкам четко выделяются определяющие его показатели: маломобильность и старческая астения или преастения с достаточно высокой факторной нагрузкой 0,78 - 0,82. Выявлены также значимые факторные нагрузки первого фактора на следующие показатели: декомпенсация коморбидной патологии, остаточные посттуберкулезные изменения, 3 и более сопутствующих заболеваний, возраст (0,56, 0,54, 0,49 и 0,37 соответственно). Анализ составляющих данного фактора показывает значимость возраст-ассоциированных состояний в развитии активного туберкулеза.

Второй фактор (20,9% от общей дисперсии выборки) можно условно обозначить как «преморбидный фон, обуславливающий иммунодефицитные состояния стареющего организма». Прием глюкокортикостероидов (ГКС), генно-инженерной биологической терапии (ГИБП), иммуносупрессивной терапии входит в данный фактор с факторным весом 0,74, повторные пневмонии в течение 6 месяцев и перенесенные инфекционные заболевания в тяжелой форме (COVID-19, грипп, коклюш) в течение 6 месяцев – с факторными весами 0,70 и 0,49 соответственно. Также в составе фактора можно отметить 3 и более сопутствующих заболеваний (0,48) и их

декомпенсацию (0,40). Второй фактор является признаком, показывающим состояние иммунной системы.

Факторные нагрузки для выделенных факторов, собственные значения и доли объясненной дисперсии приведены в таблице 45. Суммарная объясненная дисперсия для всей факторной модели составляет 46,5%, что свидетельствует о ее адекватности, при этом наибольший процент объясненной дисперсии приходится на первый фактор и составляет 25,6%, доля второго фактора составляет 20,9%.

Таблица 45. – Факторные нагрузки в изученной модели

Показатель	1-й Фактор “гериатрический статус”	2-й фактор «преморбидный фон, обуславливающий иммунодефицитные состояния старяющего организма»
Возраст	0,372770*	0,127851
Старческая астения/преастения	0,780947*	-0,125715
Маломобильность, неспособность к самообслуживанию	0,815536*	-0,133425
Перенесенные инфекционные заболевания в тяжелой форме (COVID-19, грипп, коклюш) в течение 6 месяцев	0,027911	0,487219*
Прием глюкокортикостероидов, генно-инженерной биологической терапии, иммуносупрессивной терапии	-0,083056	0,744648*
Повторные пневмонии в течение 6 месяцев	0,176732	0,695403*
Остаточные посттуберкулезные изменения	0,543451*	0,410292*
Декомпенсация коморбидной патологии	0,559906*	0,401194*
3 и более сопутствующих заболеваний	0,494173*	0,476528*
Собственные значения	2,305888	1,881796
Доля объясненной дисперсии	0,256210	0,209088

*- значимые факторные нагрузки.

После анализа выявленных факторов было осуществлено понижение размерности пространства, переведя значения всех наблюдаемых показателей в двухмерное пространство факторов. Затем был проведен кластерный анализ методом K-Means Clustering. Он позволил выявить два типа пациентов старше 60 лет (рис. 31).

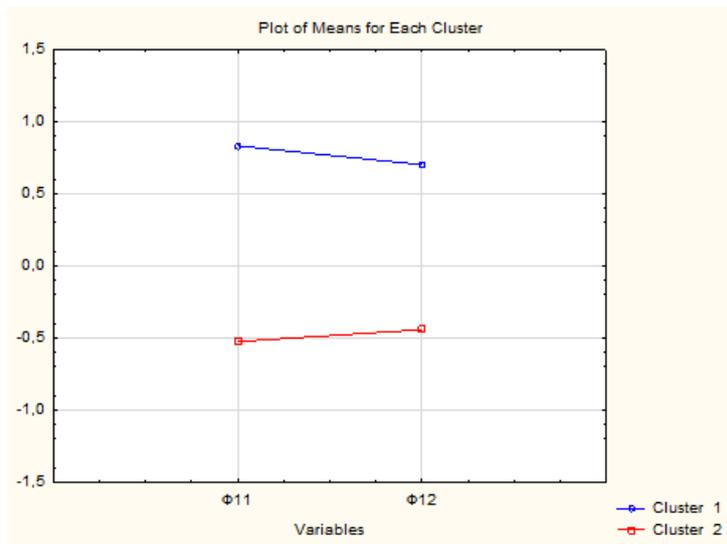


Рисунок 31. – Кластерные профили пациентов старше 60 лет

Первый тип (первый кластер) – «высокая группа риска по развитию туберкулеза» - характеризуется наличием гериатрических синдромов, маломобильностью, множественной коморбидной патологией в декомпенсации, а также наличием преморбидного фона, обуславливающего иммунодефицитные состояния стареющего организма. В совокупности преобладание эти двух факторов является предрасполагающим к эндогенной реактивации туберкулезной инфекции.

Второй тип (кластер) пациентов был обозначен как «условно здоровые пациенты». В данной модели риск развития активного туберкулеза наименьший.

Для проверки статистической значимости различий между различными типами пациентов старше 60 лет использовали U-критерий Манна-Уитни (таблица 46).

Таблица 46. – Значимость различий между кластерами пациентов

Показатель	1-й кластер	2-й кластер	U	Z	p
Туберкулёз	0,95	0,24	708,000	8,14619	0,000000
Возраст	71,00	67,74	1676,000	3,00328	0,002671
Старческая астения/преастения	0,65	0,25	1431,500	4,72435	0,000002
Маломобильность, неспособность к самообслуживанию	0,56	0,14	1374,000	5,35667	0,000000
Перенесенные инфекционные заболевания в тяжелой форме (COVID-19, грипп, коклюш) в течение 6 месяцев	0,42	0,21	1887,000	2,69425	0,007055
Прием ГКС, ГИБП, иммуносупрессивной терапии	0,45	0,15	1662,500	3,98396	0,000068
Повторные пневмонии в течение 6 месяцев	0,47	0,06	1399,000	5,81173	0,000000
Остаточные посттуберкулезные изменения	0,76	0,10	813,000	7,95747	0,000000
Декомпенсация коморбидной патологии	0,78	0,11	797,000	7,97308	0,000000
3 и более сопутствующих заболеваний	0,91	0,30	932,500	7,07496	0,000000
ИБС	0,36	0,23	2072,500	1,71727	0,085930
ГБ	0,75	0,66	2176,500	1,12670	0,259872
Заболевания глаз	0,38	0,25	2084,000	1,62068	0,105087
Онкологические заболевания	0,11	0,08	2324,000	0,57009	0,568619
Заболевания ЖКТ	0,35	0,44	2174,000	-1,07525	0,282265
Заболевания нервной системы	0,45	0,28	1965,000	2,17164	0,029884
Сахарный диабет	0,09	0,07	2340,000	0,47029	0,638145
Заболевания бронхолегочной системы	0,44	0,17	1761,000	3,41804	0,000631
Заболевания ЛОР-органов	0,38	0,16	1864,000	2,96215	0,003055
Заболевания эндокринной системы	0,15	0,07	2209,500	1,48010	0,138846
Фактор 1	0,83	-0,53	570,000	7,63054	0,000000
Фактор 2	0,70	-0,44	972,000	5,94697	0,000000

U- вычисленное значение U-критерия Манна — Уитни

Z- стандартное отклонение

P- достоверность различий

В первом кластере у 95% пациентов был диагностирован туберкулез, что достоверно больше, чем во втором кластере (25%, $p < 0,01$).

У пациентов из первого кластера чаще, чем у пациентов второго кластера встречались заболевания нервной, бронхолегочной систем и ЛОР-органов (45% и 28%, $p < 0,01$, 44% и 17%, $p < 0,01$, 38% и 16%, $p < 0,01$ соответственно) (рис. 32)

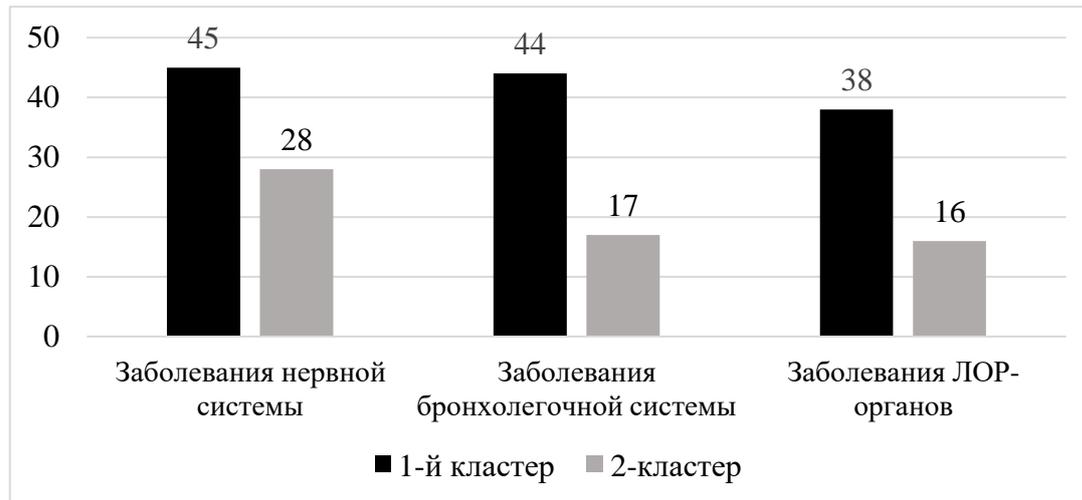


Рисунок 32. – Коморбидная патология у пациентов старше 60 лет 1-го и 2-го кластера, %

Проведенная проверка подтвердила обоснованность выделения типов пациентов и наличие статистических различий между ними на очень высоком уровне значимости.

Таким образом, существенное влияние на развитие активного туберкулеза у лиц старше 60 лет оказывали следующие факторы: старческая астения, преастения, 3 и более сопутствующих заболеваний, в том числе синдромосходных с туберкулезом, декомпенсация коморбидной патологии, маломобильность, неспособность к самообслуживанию, наличие остаточных посттуберкулезных изменений, перенесенные в ближайшие 6 месяцев инфекционные заболевания, вызывающие временную иммуносупрессию (COVID-19, грипп, коклюш и другие).

На основании выделенных факторов, установленных особенностей течения туберкулеза, информативности и возможностей разных методов

обследования на туберкулез с учетом возраста был разработан алгоритм скрининга на туберкулез среди лиц старше 60 лет, рекомендованный в условиях общей лечебной сети.

В ходе факторного и дальнейшего кластерного анализом были выявлены две группы факторов – «гериатрический статус» и «преморбидный фон, обуславливающий иммунодефицитные состояния стареющего организма». Было установлено, что каждый составляющий данных групп факторов оказывали существенное влияние на развитие активного туберкулеза у лиц старше 60 лет. Однако для практических рекомендации было принято решение разделить лица старше 60 лет на 3 группы для удобства проведения скрининга.

К первой группе относятся маломобильные, нетранспортабельные пациенты. Данные пациенты имеют наиболее высокий риск развития активного туберкулеза и поздней диагностики в связи с тяжестью состояния по сопутствующей патологии и наличием гериатрических синдромов, а также стертой клинической картины туберкулеза. Для данного контингента при наличии мокроты рекомендован анализ мокроты на МБТ МГМ двукратно, при отрицательных результатах, а также при отсутствии или невозможности сдать мокроту необходимо выполнение иммунологического теста по методу ELISPOT. Скрининг рекомендован 1 раз в год. При ухудшении состояния – повтор анализа мокроты на МБТ МГМ. При госпитализации в стационар данных пациентов по сопутствующей патологии – рекомендовано выполнение КТ ОГК, если не выполнен иммунологический тест по методу ELISPOT.

Вторая группа – это мобильные лица, имеющие один и более факторов: прием генно-инженерных препаратов (ГИБП), глюкокортикостероидов (ГКС) в анамнезе более 1 месяца, перенесенные инфекции с временными иммуносупрессивными последствиями в течение последних 6 месяцев (коклюш, корь, COVID19 и другие), старческая астения, преастения, 3 и более сопутствующих заболеваний, их декомпенсация. Данные пациенты

имеют высокий риск развития туберкулеза. Для таких пациентов рекомендованы анализ мокроты (при ее наличии) на МБТ МГМ двукратно и проведение ФЛГ/РГ ОГК. При отрицательных результатах – выполнение иммунологического теста по методу ELISPOT. Скрининг рекомендован 1 раз в 6 месяцев. При ухудшении состояния – повтор анализа мокроты на МБТ МГМ и осмотр фтизиатра.

К третьей группе относятся лица старше 60 лет, за исключением лиц, относящихся к первой и второй группам. Данные пациенты имеют наименьший риск развития активного туберкулеза. Для данного контингента рекомендовано ФЛГ/РГ ОГК 1 раз в год. При наличии изменений в легких любого характера (ХОБЛ, эмфизема, бронхоэктазы) - трехкратный анализ мокроты на КУМ методом простой микроскопии 1 раз в 6 месяцев, при ухудшении, декомпенсации коморбидной патологии - анализ мокроты на МБТ МГМ.

У всех пациентов старше 60 лет при наличии локальных изменений для исключения внелегочного туберкулеза исследованию на МБТ подлежит любой материал МГМ, при отрицательном результате рекомендовано выполнение иммунологического теста по методу ELISPOT.

Рекомендовано всем пациентам старше 60 лет проведение КТ ОГК однократно для оценки ОТИ и возрастных изменений. При выявлении ОТИ или любых изменений в легких, внутригрудных лимфатических узлах – консультация фтизиатра.

Пересмотр факторов риска рекомендовано 1 раз в 6 месяцев, а также при ухудшении состояния.

К факторам риска по развитию туберкулеза, требующим мониторинга, отнесены: старческая астения, преастения, 3 и более сопутствующих заболеваний, в том числе синдромосходных с туберкулезом, декомпенсация коморбидной патологии, маломобильность, неспособность к самообслуживанию, наличие остаточных посттуберкулезных изменений, перенесенные в ближайшие 6 месяцев инфекционные заболевания,

вызывающие временную иммуносупрессию (COVID-19, грипп, коклюш и другие).

Создана программа для ЭВМ для врачей общей лечебной сети «Система поддержки принятия решений при скрининге на туберкулез населения старше 60 лет», регистрация в Роспатент № 2025611250 от 17.01.2025.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях улучшения эпидемиологической ситуации по туберкулезу происходит рост числа случаев туберкулеза среди лиц старше 60 лет [76, 136]. Большинство авторов говорит об атипичности клинических проявлений, поздней диагностике туберкулеза у данной возрастной группы, однако исследования ограничиваются малыми выборками [25, 57, 71]. В литературе не встретилась систематизация факторов риска и анализа их совокупности для выделения более узких групп риска данной возрастной категории.

Таким образом, поиск групп риска развития туберкулеза у лиц старше 60 лет, исследование возможностей совершенствования выявления и диагностики туберкулеза среди лиц старше 60 лет являются актуальными, позволит далее снизить смертность от туберкулеза среди пожилых, прервать эпидемиологическую цепочку заражения туберкулезом, в том числе детей, предотвратить вспышки туберкулеза в закрытых учреждениях.

Целью исследования явилось улучшение выявления и диагностики туберкулеза среди лиц пожилого, старческого возраста и долгожителей путем разработки научно обоснованного алгоритма с использованием иммунологических и микробиологических методов.

Были поставлены задачи исследования:

1. Изучить особенности эпидемиологии туберкулеза у лиц старше 65 лет за период 2014-2023 гг. на территории РФ, ЦФО и Ярославской области по данным формы №8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом».
2. Изучить особенности эпидемиологии туберкулеза у лиц старше 60 лет за период 2014-2023 гг. на территории Ярославской области с учетом возрастной классификации ВОЗ: 60-74 года – пожилой возраст, 75-89 лет – старческий, 90 лет и старше – долгожители.
3. Изучить особенности клинической картины больных туберкулезом старше 60 лет с впервые выявленным туберкулезом за период с 2014-

2023 гг. в сравнении с клиникой туберкулеза у лиц среднего возраста (45-59 лет) и в зависимости от наличия гериатрических синдромов.

4. Изучить особенности выявления и диагностики туберкулеза у лиц старше 60 лет в сравнении со средним возрастом, оценить информативность методов диагностики туберкулеза с учетом возраста.
5. Провести факторный анализ для выделения факторов, влияющих на развитие активного туберкулеза у лиц старше 60 лет, сформировать группы пациентов с высоким риском развития туберкулеза.
6. Разработать научно обоснованный алгоритм и прикладную программу для поддержки принятия решений для врачей общей лечебной сети по своевременному выявлению туберкулеза среди лиц старше 60 лет.

Исследование проведено на клинической базе кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО «Ярославского государственного медицинского университета» МЗ РФ в ГБУЗ ЯО «Ярославской областной клинической туберкулезной больнице» ДЗиФ ЯО и ОГБУЗ "Костромского противотуберкулезного диспансера" ДЗиФ КО. Исследование и результаты одобрены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Использованы статистические методы исследования с применением программного пакета сбора и анализа данных Statistica 13.0.

Для решения первой задачи были изучены эпидемиологические показатели туберкулеза у лиц старше 65 лет в РФ, Центральном федеральном округе (ЦФО), Ярославской области в 2014-2023 гг. по данным форм №8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом». Установлены сходные тенденции в эпидемической ситуации у больных старше 65 лет в РФ, ЦФО и Ярославской области: значительный рост доли пациентов данной возрастной группы среди впервые выявленных пациентов с туберкулезом, снижение доли внелегочных форм, стабильная регистрация бактериовыделения в 50% случаев, увеличение доли пациентов старше 65 лет, диагноз у которых был установлен посмертно.

Далее был использован сплошной когортный метод для более детального изучения туберкулеза у лиц старше 60 лет на территории Ярославской области в 2014-2023 гг. На фоне снижения абсолютного числа больных туберкулезом старше 60 лет отмечен рост доли данной возрастной группы среди всех впервые выявленных больных. Туберкулез был представлен всеми формами туберкулеза с преобладанием диссеминированной, инфильтративной форм и туберкулом. Отмечен рост бактериовыделения и уменьшение доли полостей распада у больных старше 60 лет. Наблюдалось увеличение доли больных старше 60 лет среди умерших от туберкулеза, что можно объяснить ухудшением диагностики в данной возрастной категории.

Были изучены особенности выявления, диагностики и клиники туберкулеза у 478 пациентов старше 60 лет с впервые выявленным туберкулезом в Ярославской и Костромской областях. Была набрана группа сравнения – 204 пациента среднего возраста (45-59 лет) с впервые выявленным туберкулезом за этот же период времени в Ярославской и Костромской областях с сопоставимыми формами туберкулеза с группой старше 60 лет. Клиника туберкулеза у лиц старше 60 лет характеризовалась стертой. Особенностью интоксикационного синдрома явилось преобладание слабости, потери веса более 5 кг в течение 6 месяцев, потливости, которые могли быть проявлениями старческой астении, и редкая встречаемость лихорадки, в большинстве случаев - субфебрильной. Бронхолегочный синдром чаще был представлен влажным кашлем и одышкой, однако жалобы носили чаще смешанный характер в виду коморбидной патологии. В структуре форм туберкулеза встречались распространенные формы с преобладанием диссеминированной (32,7%) и инфильтративной (26,7%) форм. В структуре внелегочного туберкулеза у лиц старше 60 лет преобладали туберкулез костно-суставной системы и мочеполовой системы, но встречались и редкие локализации такие как кожа, печень, ЛОР-органы. Бактериовыделение у пациентов старше 60 лет реже

диагностировалось, чем в группе среднего возраста (45,9% и 71,8% соответственно, $p < 0,01$). Однако массивность бактериовыделения увеличивалась с возрастом, достигая обильного бактериовыделения у больных старческого возраста в 62,1% случаев. Спектр лекарственной устойчивости среди групп была сходен. Деструкции легочной ткани среди лиц старше 60 лет встречались реже, чем в группе среднего возраста (17,6% и 53,8%, $p < 0,01$), но размеры полостей были больше.

Изменения в лабораторных показателях у лиц старше 60 лет характеризовались наличием анемии, лейкопении, тромбоцитопении, при этом с возрастом – снижение всех показателей крови. Изменения в общем анализе мочи были расценены как проявления коморбидной патологии, так и туберкулезной интоксикации. В биохимическом анализе крови наблюдались гипоальбуминемия (41,2%), повышение уровня АЛТ (41,2%), АСТ (42,3%), снижение СКФ (21,8%), что можно объяснить проявлением интоксикационного синдрома, полипрогмазии и коморбидной патологии.

Клиника в старческом возрасте, в отличие от пожилого характеризовалась более распространенными процессами, массивным бактериовыделением, наличием деструкций с большими полостями распада. В свою очередь, клиника туберкулеза органов дыхания в пожилом возрасте по клинике была сходна с таковой в группе среднего возраста, но имела особенности в виде меньшей встречаемости фебрильной лихорадки.

Были изучены особенности выявления и диагностическая ценность различных методов диагностики туберкулеза у лиц старше 60 лет. У больных старше 60 лет наблюдается значительная задержка диагностики как легочного (более одного месяца в 59,1% случаев), так и внелегочного туберкулеза (более 6 месяцев в 49% случаев). При этом в старческом возрасте сроки диагностики больше, чем в пожилом возрасте. Выявление туберкулеза органов дыхания у пациентов старше 60 лет происходило в 47,1% случаев по обращению с жалобами интоксикационного и бронхолегочного характера. Анализ мокроты является информативным

методом для диагностики легочного туберкулеза у лиц старше 60 лет в 50% случаев, однако существуют проблемы на этапе сбора мокроты. Среди иммунологических методов T-SPOT.TB показал более высокую чувствительность. Ежегодная профилактическая ФЛГ является информативным методом выявления туберкулеза для транспортабельных лиц старше 60 лет. Рентгенологический метод является информативным для диагностики туберкулеза органов дыхания - классические рентгенологические признаки легочного туберкулеза выявлены в 90,8% случаев. Компьютерная томография органов грудной клетки является высокоэффективным методом в плане детализации характера имеющихся изменений, дифференциальной диагностики с другими заболеваниями. Бронхоскопия показала себя как информативный метод диагностики туберкулеза в 69% случаев, однако среди лиц старше 60 лет часто встречались противопоказания к проведению исследования.

Было изучено влияние старческой астении на выявление, диагностику и клинику туберкулеза у лиц старше 60 лет. Скрининг на старческую астению был проведен 301 пациенту с впервые выявленным туберкулезом в 2018-2024 гг в Ярославской и Костромской областях. Из них старческая астения была выявлена 51 пациентам, у 250 пациентов – не выявлена. Старческая астения маскировала и усугубляла течение туберкулеза. У пациентов со старческой астенией процесс был более распространенный, чем среди больных без старческой астении. Бактериовыделение у пациентов старше 60 лет со старческой астенией встречалось чаще, чем у пациентов без старческой астении (61,5% и 41,7%, $p < 0,05$). Массивность бактериовыделения не отличалась в исследуемых группах. У пациентов со старческой астенией наблюдались наибольшие сроки диагностики туберкулеза: более 2 месяцев у 50% больных со старческой астенией и 22% - без старческой астении ($p < 0,01$). При прохождении ФЛГ был выявлен туберкулез только у 5,9% больных со старческой астенией, у лиц без старческой астении – в 30% случаев ($p < 0,01$).

Были изучены факторы риска, которые способствовали развитию активного туберкулеза у 76 больных старше 60 лет с впервые выявленным туберкулезом в 2014-2024 гг в Ярославской и Костромской областях из медицинской документации. Была составлена группа сравнения – условно здоровые – 76 пациентов старше 60 лет, обследованных по территориальному контакту, не имеющих туберкулез. Был проведён факторный анализ с последующим кластерным анализом для выявления факторов риска развития активного туберкулеза у лиц старше 60 лет. Было установлено, что к ним относятся: старческая астения, преастения, три и более сопутствующих заболеваний, в том числе синдромосходных с туберкулезом, декомпенсация коморбидной патологии, маломобильность, неспособность к самообслуживанию, наличие остаточных посттуберкулезных изменений, перенесенные в ближайшие 6 месяцев инфекционные заболевания, вызывающие временную иммуносупрессию (COVID-19, грипп, коклюш и другие). Нами был разработан для врачей ОЛС алгоритм скрининга на туберкулез населения старше 60 лет с учетом новых факторов риска развития активного туберкулеза, что позволит своевременно выявлять туберкулез у данной возрастной группы.

ВЫВОДЫ

1. Выявлены особенности эпидемических показателей по туберкулезу у лиц старше 65 лет в 2014 - 2023 гг. в РФ, ЦФО и ЯО. Установлено увеличение доли пациентов старше 65 лет среди впервые выявленных больных туберкулезом в 1,7, 1,5, 1,9 раза до уровня 9,8%, 11,4%, 11% (РФ, ЦФО, ЯО соответственно). Бактериовыделение зарегистрировано у 49,2%, 48,7%, 41,8% пациентов (РФ, ЦФО, ЯО соответственно) Наблюдалось увеличение в 1,9, 1,6, 2,0 раза доли пациентов старше 65 лет, диагноз у которых был установлен посмертно до 33,3%, 30,6%, 33% от общего числа умерших от туберкулеза с неустановленным при жизни диагнозом (РФ, ЦФО, ЯО соответственно).

2. По данным когортного исследования впервые выявленных больных туберкулезом старше 60 лет в ЯО в 2014-2023 гг. установлена возрастная структура: пожилые больные (60-74 года) 75%, старческого возраста (75-89 лет) 24,5%, долгожители (90 лет и старше) 0,5%. Туберкулез представлен в 91,5% случаев туберкулезом органов дыхания с преобладанием диссеминированной (32,1%), инфильтративной (23,8%) форм и туберкулом (15,4%). Деструкции имели 40,2% больных, бактериовыделение 39,1% больных, из них МЛУ МБТ в 6,7% случаев. Выявлено увеличение доли больных старше 60 лет среди умерших от туберкулеза в 1,9 раза с 22,5% до 42,4%.

3. Выявлены особенности клиники туберкулеза у впервые выявленных больных старше 60 лет, по сравнению со средним возрастом. В клинике интоксикационного синдрома чаще, чем в группе пациентов среднего возраста наблюдались слабость, потливость, потеря веса (92,2% и 21,5%, $p < 0,01$, 43,5% и 21,5%, $p < 0,01$, 67,5% и 19,8%, $p < 0,01$), но реже фебрильная лихорадка (3,1% и 11%, $p < 0,01$). При этом реже, чем в группе среднего возраста наблюдался бронхолегочный синдром (54,4% и 64%, $p < 0,05$), в том числе влажный кашель (43,3% и 52,3%, $p < 0,05$).

Бактериовыделение и деструкции диагностировались реже, чем в группе среднего возраста (45,9% и 71,8%, $p < 0,01$, 17,6% и 53,8%, $p < 0,01$), но размеры полостей у больных старше 60 лет были больше. У больных старше 60 лет значительно реже наблюдался лейкоцитоз (22,6% и 5,7%, $p < 0,05$), ускорение СОЭ (29,8% и 75,7%, $p < 0,01$), повышение уровня СРБ (30,6% и 85,7%, $p < 0,01$), но чаще лейкопения (20,7% и 4,3%, $p < 0,01$), гипохромная анемия (37,5% и 11,4%, $p < 0,01$), гипоальбуминемия (41,2% и 1,4%, $p < 0,01$), снижение СКФ (21,8% и 9,9%, $p < 0,01$). При внелегочном туберкулезе установлены сходные тенденции.

4. Туберкулез имел особенности в пожилом и старческом возрасте. Среди больных пожилого возраста преобладали мужчины (64,5%), в группе старческого возраста - женщины (65,2%). В старческом возрасте чаще, чем в пожилом встречался диссеминированный (32% и 28,7%) и внелегочный туберкулез (17,4% и 5,7%, $p < 0,01$). Туберкулез в старческом возрасте, в отличие от пожилого, был чаще представлен распространенными процессами (тотальное поражение – 44,4% и 31,8%, $p < 0,05$), более частым бронхолегочным синдромом (66,7% и 50%, $p < 0,01$), массивным бактериовыделением (62,1% и 9,6%, $p < 0,01$), наличием деструкций с большими полостями распада (25% и 15,3%, $p < 0,01$), чаще наблюдалась лейкопения (20% и 8,3%, $p < 0,01$), анемия (46,7% и 20,8%, $p < 0,01$), но реже лейкоцитоз (15,2% и 25,2%, $p < 0,05$), ускорение СОЭ (40 и 54,2%, $p < 0,01$).

5. У больных старше 60 лет диагностика легочного туберкулеза была задержана более чем на один месяц в 59,1% случаев, диагностика внелегочного более чем на 6 месяцев в 49% случаев. Выявление туберкулеза происходило в 47,1% случаев по обращению с жалобами интоксикационного и бронхолегочного характера, при профилактической ФЛГ - 27,1%, при обследовании по поводу других заболеваний – 16%, при прохождения профилактического осмотра – 9,9%.

6. Установлено, что информативными методами для диагностики туберкулеза у больных старше 60 лет были лучевые методы с рентгенологическими признаками форм легочного туберкулеза (90,8%). Анализ мокроты на МБТ был информативным у 45,9% больных, из них исследование МГМ (100%) и культуральными методами (96,8%), существовали проблемы на этапе сбора мокроты. Проба с АТР была информативна в 33,3% случаев, T-SPOT.TB тест – в 100 % случаев.

7. Старческая астения усугубила течение туберкулеза органов дыхания и маскировала его. У пациентов со старческой астенией по сравнению с пациентами без старческой астении чаще наблюдались наибольшие сроки диагностики туберкулеза - более 2 месяцев (50% и 22% $p < 0,01$), субтотальное распространение процесса (62,5% и 2,9% $p < 0,01$), бактериовыделение (61,5% и 41,7%, $p < 0,05$), крупные полости распада.

8. На основании факторного и последующего кластерного анализов сформированы группы риска по туберкулезу среди лиц старше 60 лет. Первая группа с наибольшим риском развития туберкулеза: маломобильные, нетранспортабельные пациенты. Вторая группа также с высоким риском развития туберкулеза: это мобильные лица, имеющие один и более факторов: иммуносупрессивная терапия в анамнезе более 1 месяца, перенесенные инфекции в течение последних 6 месяцев, старческая астения, преастения, три и более сопутствующих заболевания, их декомпенсация. Третья группа с наименьшим риском развития туберкулеза, включающая всех лиц старше 60 лет, за исключением пациентов, относящихся к первой и второй группам.

9. Разработан алгоритм скрининга на туберкулез среди лиц старше 60 лет с учетом выделенных групп риска на основании информативности изученных методов диагностики и возможностей их применения с учетом возраста. Алгоритм заложен в автоматическую программу для ЭВМ «Система поддержки принятия решений при скрининге на туберкулез населения старше 60 лет».

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для своевременного выявления туберкулеза у лиц старше 60 лет рекомендуется ежегодное проведение скрининга на туберкулез врачами ОЛС с учетом факторов риска: старческая астения, преастения, 3 и более сопутствующих заболеваний, в том числе синдромосходных с туберкулезом, декомпенсация коморбидной патологии, маломобильность, неспособность к самообслуживанию, наличие остаточных посттуберкулезных изменений, перенесенные в ближайшие 6 месяцев инфекционные заболевания, вызывающие временную иммуносупрессию (COVID-19, грипп, коклюш и другие). Пересмотр факторов риска рекомендован 1 раз в 6 месяцев, а также при ухудшении состояния.

2. Для нетранспортабельных, маломобильных пациентов в качестве скрининга на туберкулез при наличии мокроты рекомендован анализ мокроты на МБТ МГМ двукратно, при отрицательных результатах, а также при отсутствии или невозможности сдать мокроту необходимо выполнение иммунологического теста по методу ELISPOT. Скрининг рекомендован 1 раз в год. При ухудшении состояния – повтор анализа мокроты на МБТ МГМ. При госпитализации в стационар данных пациентов по сопутствующей патологии – рекомендовано выполнение КТ ОГК, если не выполнен иммунологический тест по методу ELISPOT.

3. Для мобильных лиц, имеющих один и более факторов: прием генно-инженерных препаратов (ГИБП), глюкокортикостероиды (ГКС) в анамнезе более 1 месяца, перенесенные инфекции с временными иммуносупрессивными последствиями в течение последних 6 месяцев (коклюш, корь, COVID19 и другие), старческая астения, преастения, три и более сопутствующих заболевания, их декомпенсация рекомендованы анализ мокроты (при ее наличии) на МБТ МГМ двукратно и проведение ФЛГ/РГ ОГК. При отрицательных результатах – выполнение иммунологического теста по методу ELISPOT. Скрининг рекомендован 1

раз в 6 месяцев. При ухудшении состояния – повтор анализа мокроты на МБТ МГМ и осмотр фтизиатра.

4. Для мобильных лиц старше 60 лет, не имеющих факторов: прием генно-инженерных препаратов (ГИБП), глюкокортикостероиды (ГКС) в анамнезе более 1 месяца, перенесенные инфекции с временными иммуносупрессивными последствиями в течение последних 6 месяцев (коклюш, корь, COVID19 и другие), старческая астения, преастения, 3 и более сопутствующих заболеваний, их декомпенсация рекомендовано ФЛГ/РГ ОГК 1 раз в год. При наличии изменений в легких любого характера (ХОБЛ, эмфизема, бронхоэктазы) - трехкратный анализ мокроты на КУМ методом простой микроскопии 1 раз в 6 месяцев, при ухудшении, декомпенсации коморбидной патологии - анализ мокроты на МБТ МГМ.

5. У всех пациентов старше 60 лет при наличии локальных изменений для исключения внелегочного туберкулеза исследованию на МБТ подлежит любой материал МГМ, при отрицательном результате рекомендовано выполнение иммунологического теста по методу ELISPOT.

6. Рекомендовано всем пациентам старше 60 лет проведение КТ ОГК однократно для оценки ОТИ и возрастных изменений. При выявлении ОТИ или любых изменений в легких, внутригрудных лимфатических узлах – консультация фтизиатра.

Алгоритм скрининга лиц старше 60 лет на туберкулез представлен на рис. 33.

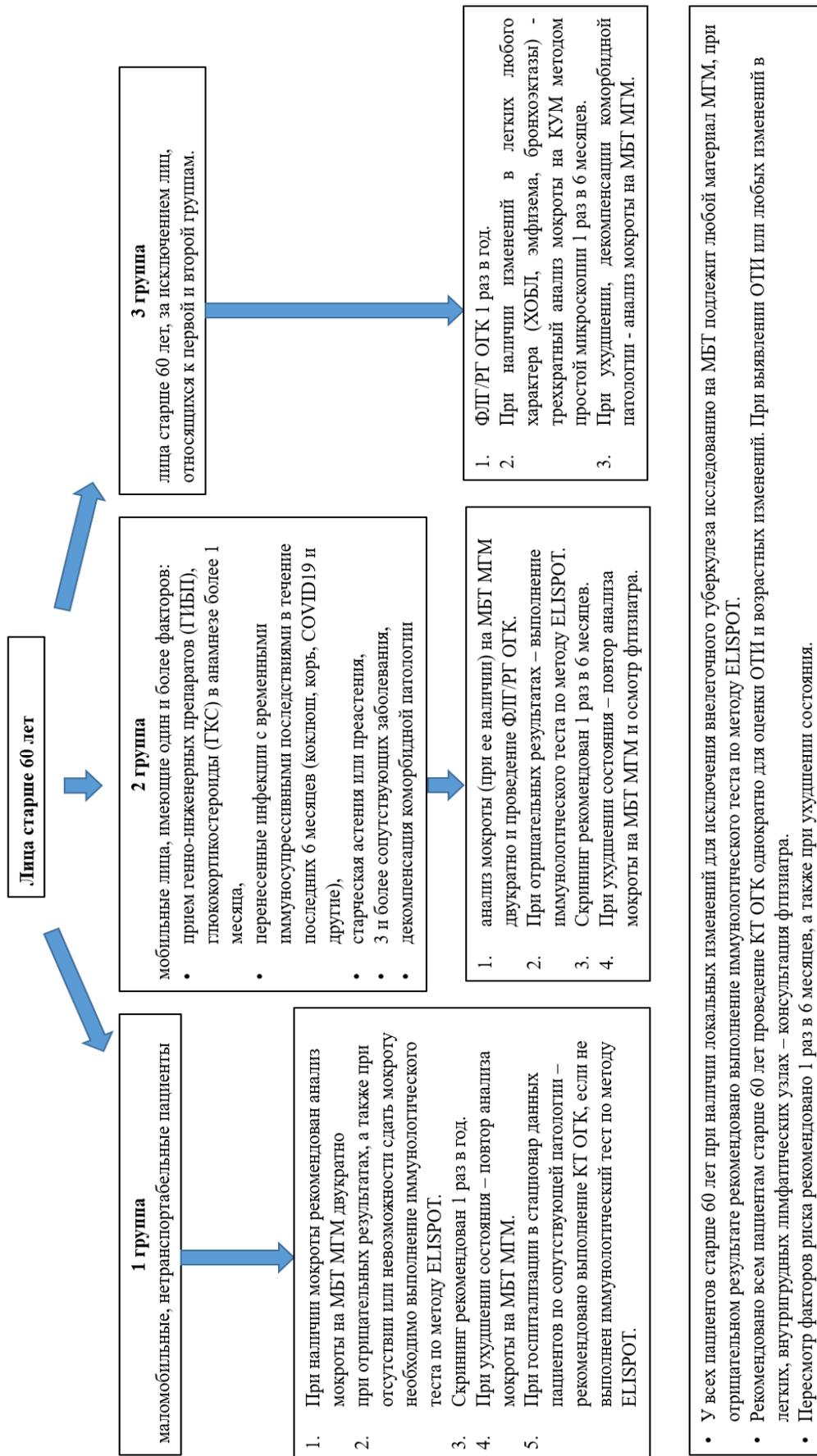


Рисунок 33. – Алгоритм скрининга на туберкулез лиц старше 60 лет

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АТР - аллерген туберкулезный рекомбинантный
- ВГЛУ – внутригрудные лимфатические узлы
- ВДП – верхние дыхательные пути
- ГБ - гипертоническая болезнь
- ЖКБ – желчнокаменная болезнь
- ЖКТ- желудочно-кишечный тракт
- ИБС - ишемическая болезнь сердца
- КТ – компьютерная томография
- МБТ – микобактерия туберкулеза
- МКБ- мочекаменная болезнь
- МЛУ МБТ – множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза
- НРС - нарушение ритма сердца
- НСТ - нейросенсорная тугоухость
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- СКФ – скорость клубочковой фильтрации
- СРБ- С-реактивный белок
- ФБС – фибробронхоскопия
- ФЛГ – флюорография
- ХОБЛ- хроническая обструктивная болезнь легких
- ХПН - хроническая почечная недостаточность
- ЩЖ - щитовидная железа
- ЯБ - язвенная болезнь

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авербах М. М., Иммунология и иммунопатология туберкулеза. –М.: Медицина 1976.– 268 С.
2. Агеева Т.С., Волкова Л.И., Мишустина Е.Л., Мишустин С.П. Туберкулез бронхов в общей врачебной практике // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10-7. – С. 1265-1268.
3. Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Муркамилова Ж.А., Кудайбергенова И.О., Юсупов Ф.А. Регуляция иммунной системы при старении: в фокусе — эпигенетические механизмы // Архив внутренней медицины. — 2022. — Т. 12, № 1. — С. 35–44.
4. Александрова А. В. Особенности рентгенодиагностики туберкулеза органов дыхания у лиц пожилого и старческого возраста // Вестник рентгенологии и радиологии. - 1981. - № 1. - С. 7-13.
5. Артеменков А. А. Возраст-зависимая дисрегуляция иммунного ответа у человека // Медицинская иммунология. — 2021. —№ 5. — С. 1005-1015.
6. Артемьева Е. Н. Заболеваемость туберкулезом среди пожилых в сельской местности: анализ 10-летней динамики // Сельское здравоохранение. – 2018. – № 1. – С. 16–19.
7. Барсуков В. Н. К вопросу о причинах и последствиях демографического старения населения // Альманах современной науки и образования. –2014. – №7 (85). – С. 31-34.
8. Басаева В. В. Эпидемиология и клиника туберкулеза легких у лиц пожилого и старческого возраста в условиях неблагоприятной эпидемиологической ситуации: специальность 14.00.30 «Эпидемиология», 14.00.26 «Фтизиатрия»: автореферат на соискания кандидата медицинских наук / Басаева В.В.; «Иркутский государственный институт усовершенствования врачей Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. – Иркутск, 2008. – 23 с.

9. Беленький М.С., Дикиггейн Е.А., Балон М.Б. К вопросу о локализации и клинике аденогенного туберкулеза взрослых // Проблемы туберкулеза. 1984. -№11. – С. 68-70.
10. Бродовская Т. О., Гришина И. Ф. Инфламейджинг: монография. – Екатеринбург: Изд-во УМЦ УПИ, 2020. – 216 с.
11. Бугаева М.И., Кураков П.И., Николаевская Л.Ю. Туберкулез легких в пожилом возрасте. Москва. 1963. - С.49-55.
12. Букин В. Н. Туберкулез легких у больных пожилого и старческого возраста: 14.00.26 «Фтизиатрия»: автореферат на соискания кандидата медицинских наук /Букин В.Н.; Университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы. — Москва, 1972. — 23 с.
13. Веселова И.В. Старческая астения и старческая апатия в повседневной клинической практике в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 // Клиническая практика. – 2021. – № 2. – С. 23–29.
14. Виноградова И.В., Луговская А.А., Литовкина Е.В., Волынкина А.П. Риск возникновения старческой астении у пациентов старше 75 лет, страдающих сахарным диабетом // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2021. – № 3. – С. 58–64.
15. Гавриленко В.С. Туберкулез легких у людей пожилого возраста: специальность 14.00.26 «Фтизиатрия»: автореферат на соискания доктора медицинских наук / Гавриленко В.С.; Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова. – Москва, 1959. — 17 с.
16. Голованова Е.Д. Пациенты с полиморбидностью и старческой астенией – особенности медикаментозной терапии // Клиническая геронтология. – 2019. – Т. 25, № 7–8. – С. 39–43.
17. Голубева Т. М. Распространённость туберкулёзной инфекции и меры по её снижению в сельской местности Северо-Запада России: специальность 14.00.26 «Фтизиатрия»: автореферат на соискания доктора медицинских наук / Голубева Т.М.; НИИ фтизиопульмонологии. — Санкт-Петербург, 1993. — 36 с.

18. Гольдштейн В. Д. Туберкулез органов дыхания у лиц пожилого и старческого возраста. – Москва: БИНОМ, 2013. – 224 с.
19. Горбунова В.В. Старение населения и его влияние на социально-экономическое развитие современного российского общества // Научное обозрение. – Экономические науки. – 2019. – № 1. – С. 11-15.
20. Греченко В.В., Артемьева О.В., Громова Т.В. и др. Изменение уровней про- и противовоспалительных цитокинов у лиц старческого возраста и долгожителей при различных фенотипах старения// Иммунология. – 2024. – № 5. – С. 594-603.
21. Гусева Н.К. Основные социальные проблемы лиц пожилого и старческого возраста, связанные с их здоровьем, и современный подход к оказанию медико-социальной помощи / Н.К. Гусева, М.В. Доютова // Клиническая геронтология. 2004. – № 1. – С. 47-51.
22. Дворецкий Л.И. Туберкулез в клинике внутренних болезней / Русский медицинский журнал. – 1998. - №11. – С. 707-713.
23. Дворецкий Л.И, Тихонов Г.Н., Дедов И.С. Милиарный туберкулез в старческом возрасте // Русский медицинский журнал. – 2001. – №13/14. – С. 596-597.
24. Дворецкий Л.И. Инфекции у лиц пожилого и старческого возраста // Инфекции и антимикробная терапия. – 2002. –№6. – С. 1-12.
25. Дейкина О. Н., Перфильев А. В., Мишин В. Ю. и др. Клинико-рентгенологическая характеристика туберкулеза органов дыхания у лиц пожилого и старческого возраста // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 11. – С. 22–27.
26. Демченко Т.В., Исаева Е.В. Геронтологические аспекты соматических заболеваний: современные исследования// Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие. – 2020. – № 4. – С. 379-388.
27. Жингель И.П. Туберкулез бронхов – проблемы патогенеза и дифференциальной диагностики // Лечащий врач. – 2000. – № 3. – С. 81-84.

28. Заславский И.Д. Возрастные особенности заболеваемости туберкулезом // Туберкулез легких в пожилом возрасте. – М., 1963. – С. 4-13.
29. Здравоохранение в России. 2023: статистический сборник / Росстат. – М., 2023. – 179 с.
30. Золотарев В.П. Клиника, патогенез и принципы лечения «старого» туберкулеза: специальность 14.00.26 «Фтизиатрия»: автореферат на соискания кандидата медицинских наук / Золотарев В.П.; Центральный институт усовершенствования врачей. – Москва, 1967 – 16 с.
31. Карачунский М.А. Туберкулез у лиц пожилого возраста в современных условиях / М.А. Карачунский, Т.Е. Уварова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2003. – № 4. – С. 55-57.
32. Келеберда К.Я., Филиппов В.П., Узаков А.К. Характер поражения бронхов и особенности клинических проявлений и течения туберкулеза легких у больных пожилого возраста // Проблемы туберкулеза. —1982. – №11. –С. 19-21
33. Клинические рекомендации "Старческая астения" / Минздрав России. – 2020. – 46 с.
34. Клинические рекомендации "Старческая астения" / Минздрав России. – 2021. – 170 с.
35. Козлова О. Ф., Исаева Б. Д., Мукашева А. С. Туберкулез как социально значимая патология у лиц пожилого возраста // Тюменский медицинский журнал. 2014. – Т. 16, № 2. – С. 19-20.
36. Кольникова О. В., Гудова С. В. Особенности выявления туберкулеза бронха как осложнения туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у пациента пожилого возраста // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 5. URL: <https://doi.org/10.17513/spno.30224>
37. Колпакова Т. А. Проблема коморбидности в клинике легочного туберкулеза // Acta Biomedica Scientifica. – 2011. – № 2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/problema-komorbidnosti-v-klinike-legochnogo-tuberkuleza>

38. Корецкая Н. М. Туберкулез легких в позднем возрасте/ Клиническая геронтология. – 1996. – №2. – С. 42-43.
39. Корецкая Н. М., Наркевич А. Н. Туберкулез легких и проблемы его выявления у лиц пожилого и старческого возраста // Успехи геронтологии. 2011. – Т. 24, № 3. – С. 452-455.
40. Оценка качества организации амбулаторно-поликлинической помощи больным туберкулёзом органов дыхания в городе Москве /Кочеткова Е.Я.//Туберкулёз и болезни легких – 2010. – № 9. – С. 3-10.
41. Кривошапова Е.А. Синдром старческой астении. Что нужно знать терапевту и кардиологу? // Терапевтический архив. – 2020. – № 8. – С. 45–52.
42. Лазебник Л.Б., Конев Ю.В. Старение, синдром старческой астении и микробиом // Клиническая геронтология. – 2024. – Т. 30, № 1–2. – С. 68–77.
43. Литвин Л.М. Особенности клиники и лечения туберкулеза легких в пожилом возрасте: специальность 14.00.26 «Фтизиатрия»: автореферат на соискания кандидата медицинских наук / Литвин Л.М.; Львовский государственный медицинский институт – Львов, 1960. – 16 с.
44. Малинова Т. В. Особенности течения туберкулеза у лиц пожилого и старческого возраста // Молодой ученый. – 2020. – № 12 (302). – С. 97–101.
45. Мамчиц Л. П. Состояние здоровья и качество жизни людей пожилого и старческого возраста // Проблемы здоровья и экологии. – 2014. – Т. 42, № 4. – С. 116–120.
46. Морозова Т. И., Салина Т. Ю., Семенов С. В. Успешное лечение туберкулеза легких в старческом возрасте (клинический случай) // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2020. – Т. 16, № 1. – С. 176–180.
47. Мухин Н. А., Моисеев В. С., Мартынов А. И. Внутренние болезни: учебник. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 672 с.
48. Незлин С.Е. Туберкулез легких в пожилом возрасте. – М.:Медицина, 1948 – 672 с.
49. Омельчук Д.Е., Большакова И.А., Дюрлюкова А.А. Особенности течения туберкулеза у лиц 60 лет и старше // Современные проблемы науки и

образования. – 2023. – № 5. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=33003>.

50. Поздеева Н.В., Кококвихина И.А., Аниховская О.Н. Применение пробы с диаскинтестом в диагностике туберкулеза у взрослых // Туберкулез и болезни легких – 2016. – № 2 – С. 115.

51. Пунга В.В., Вильдерман А.М. Формирование группы повышенного риска заболевания туберкулезом в зависимости от остаточных туберкулезных изменений в легких. //Проблемы туберкулеза. – 1977. – №8. – С.9-12.

52. Рабухин А. И. Туберкулёз органов дыхания. – М.: Медицина, 1976. – С. 286–296.

53. Рейнвальд А.А. Туберкулез легких в возрасте старше 50 лет // Л.: Медицина. – 1973. – 167 с.

54. Руководство по геронтологии / под ред. В.Н. Шабалина. – М.: Цитадель-Трейд, 2018. – 796 с.

55. Рыжкова О.А., Стрельцова Е.Н., Сайфулин М.Х., Попова Н.А. и др. Пути выявления больных туберкулезом легких среди взрослого населения //Туберкулез и болезни легких. – 2015 – №5 – С. 162.

56. Савинцева Е.В., Аникина Ф.С., Валинуров А.А. и др. Особенности течения туберкулеза органов дыхания у больных пожилого и старческого возраста // Вопросы науки и образования. – 2018. – № 2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-techeniya-tuberkuleza-organov-dyhaniya-u-bolnyh-pozhilogo-i-starcheskogo-vozrasta>.

57. Савоненкова Л. Н., Рузов В. И., Асанов Р. Б. и др. Особенности течения туберкулеза у лиц пожилого и старческого возраста // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 12. – С. 22–27. doi:10.21292/2075-1230-2019-97-12-22-27

58. Сергеева Е.В. Состояние иммунитета у лиц пожилого возраста // Экология человека. –2010. –№5. – С. 55-58.

59. Скворцов В. В., Левитан Б. Н., Луньков М. В. Внебольничная пневмония в пожилом и старческом возрасте // Врач. – 2021. – №2. – С. 42-47.
60. Скороварова Н. И., Логинов А. В. Особенности течения туберкулеза у лиц пожилого и старческого возраста // Оренбургский медицинский вестник. – 2016. – № S3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-techeniya-tuberkuleza-u-lits-pozhilogo-i-starcheskogo-vozrasta>
61. Сорокина З.А. Костно-суставной туберкулез у больных пожилого возраста: специальность 14.00.26 «Фтизиатрия»: автореферат на соискания кандидата медицинских наук / Сорокина З.А.; Академия медицинских наук СССР. Институт туберкулеза. – Москва, 1953. — 12 с.
62. Старшинова А. А., Зинченко Ю. С., Истомина Е. В., Басанцова Н. Ю. и др. Иммунодиагностика туберкулёза сегодня: современные иммунологические тесты и дифференцированный подход к их применению в практике. – 2019. – № 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-latentnoy-tuberkuleznoy-infektsii-v-uchrezhdeniyah-razlichnogo-profilya-i-formirovanie-gruppy-riska-po-zabolevaniyu>.
63. Стаханов В. А., Каторгин Н. А., Цыганков Е. В. Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов у лиц пожилого и старческого возраста // Лечебное дело. – 2008. – № 3. – С. 48-53.
64. Стогова Н. А., Тюхтин Н. С., Лушников А. В. Особенности клиники и диагностики туберкулезного плеврита у лиц пожилого и старческого возраста // Проблемы туберкулеза. — 2007. — № 3. — С. 35–38.
65. Федеральные клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых». – 2024.
66. Фтизиатрия: национальное руководство / под ред. М. И. Перельмана. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 512 с.
67. Фтизиатрия: учебник / под ред. М. И. Перельмана, В. А. Корякина, И. В. Богадельниковой. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2010. – 448 с.
68. Хакимов И.А., Абдурахманов А.А., Хакимов А.И. Особенности течения туберкулеза почек у больных старших возрастных групп и с

сопутствующими заболеваниями // Урологические ведомости. — 2019. — Т. 9, № 2. — С. 45–49.

69. Хорошина, Л. П., Фоминых, Ю. А., Успенский, Ю. П. и др. Прижизненно нераспознанный вторичный туберкулез у гериатрического пациента: клинический случай // Университетская терапевтическая практика. — 2021. — Т. 3, № 4. — С. 136–144.

70. Шиповалова М.А., Свистунова В.П, Малкова М.В. Туберкулез легких у лиц пожилого и старческого возраста на этапе стационарного ведения больных // Дальневосточный медицинский журнал. – 2013. – № 2. – С. 19-22.

71. Шпрыков А. С., Сутягина Д. А., Долгова М. А. Туберкулез органов дыхания у лиц старше 70 лет: особенности течения и трудности диагностики // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 6. – С. 39–42. doi:10.21292/2075-1230-2021-99-6-39-42.

72. Шумляева Т. М., Ракитянский А. А., Логвиненко И. В. Течение туберкулеза легких у лиц пожилого возраста // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2022. – Т. 26, № 3. – С. 298-300.

73. Чистякова Н.И. Клинические проявления и особенности течения аденогенного туберкулеза легких нижнедолевой локализации: специальность 14.00.26 «Фтизиатрия»: автореферат на соискания кандидата медицинских наук / Чистякова Н.И.; Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза РАМН. — Москва, 2004. — 23 с.

74. Чуркин С.А. Особенности течения туберкулеза легких у лиц пожилого и старческого возраста: специальность 14.00.26 «Фтизиатрия»: автореферат на соискания кандидата медицинских наук / Чуркин С.А.; Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза РАМН – Москва, 2007. — 22 с.

75. Чутко Л.С., Путилина М.В. Астенические расстройства. – СПб.: СпецЛит, 2020. – 320 с.

76. Эргешов А.Э., Русакова Л.И., Стерликов С.А. Динамика эпидемической ситуации по туберкулёзу в Российской Федерации // *Bulletin of the Academy of Sciences of Moldova. Medical Sciences.* – 2021.
77. Яблонская С.А. Течение туберкулеза бронхов у взрослых и пожилых больных аденогенным туберкулезом // *Проблемы туберкулеза.* 1975. - №3. - С. 18-20.
78. Яковлева Т.А. Особенности клиники и лечение «старческого» туберкулеза: специальность 14.00.26 «Фтизиатрия»: автореферат на соискания кандидата медицинских наук / Яковлева Т.А.; Центральный институт усовершенствования врачей– Москва, 1966. — 14 с.
79. Яценко Б. П., Якимец В. П. Диагностика и лечение туберкулеза легких у больных старческого возраста: методические рекомендации. — Киев: Министерство здравоохранения УССР, 1984. — 21 с.
80. Abaye G.E., Abebe T., Worku A. et al. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* from the stool of HIV sero-positive individuals suspected of pulmonary tuberculosis // *PLoS One.* – 2017 – №5. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5438117/>
81. Akgün K.M., Crothers K., Pisani M. Epidemiology and management of common pulmonary diseases in older persons // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* – 2012. – №3. – P. 276–291. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3297767/>
82. Azami M., Sayehmiri K., YektaKooshali M.H., HafeziAhmadi M.R. The prevalence of tuberculosis among Iranian elderly patients admitted to the infectious ward of hospital: A systematic review and meta-analysis // *Int. J. Mycobacteriology.* – 2016. – №1. – PP. 199-200. doi:10.1016/j.ijmyco.2016.11.022
83. Ault R., Dwivedi V., Koivisto E. et al. Altered monocyte phenotypes but not impaired peripheral T cell immunity may explain susceptibility of the elderly to develop tuberculosis // *Exp. Gerontol.* – 2018. – № 111. – PP. 35–44. doi:10.1016/j.exger.2018.06.029

84. Brown L.E., Green S.P. The asymptomatic tuberculosis proportion among the elderly: A systematic review // *BMC Public Health*. – 2024. – № 24. – Article 21019. doi:10.1186/s12889-024-21019-1
85. Byng-Maddick R., Noursadeghi M. Does tuberculosis threaten our ageing populations? // *BMC Infect. Dis.* – 2016. – №. 16. – Article 119. doi:10.1186/s12879-016-1451-0
86. Caraux-Paz P., Diamantis S., de Wazières B., Gallien S. Tuberculosis in the Elderly // *J. Clin. Med.* – 2021. – №24. – Article 5888. doi:10.3390/jcm10245888
87. Cheng J., Sun Y.N., Zhang C.Y. et al. Incidence and risk factors of tuberculosis among the elderly population in China: a prospective cohort study. // *Infect. Dis. Poverty*. – 2020. – №. 9. – Article 13. doi:10.1186/s40249-019-0614-9
88. Cho K., Cho E., Kwon S. et al. Factors Associated with Indeterminate and False Negative Results of QuantiFERON-TB Gold In-Tube Test in Active Tuberculosis // *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul)*. – 2012. – Vol. 72, №5. – PP. 416–425. doi:10.4046/trd.2012.72.5.416
89. Cruz-Hervert L.P., García-García L., Ferreyra-Reyes L. et al. Tuberculosis in ageing: high rates, complex diagnosis and poor clinical outcomes // *Age Ageing*. – 2012. – Vol. 41, №4. – PP. 488–495. doi:10.1093/ageing/afs028
90. Di Gennaro F., Vittozzi P., Gualano G. et al. Active Pulmonary Tuberculosis in Elderly Patients: A 2016-2019 Retrospective Analysis from an Italian Referral Hospital // *Antibiotics (Basel)*. – 2020. – Vol. 9, №8. – P. 498
91. de Visser V., Sotgiu G., Lange C. et al. False-negative interferon- γ release assay results in active tuberculosis: a TBNET study // *Eur. Respir. J.* – 2015. – Vol. 45, №1. – PP. 279–283. doi:10.1183/09031936.00120214
92. Figueredo G.P., Aickelin U. Investigating Immune System Aging: System Dynamics and Agent-Based Modeling // *arXiv preprint arXiv:1306.6206*. — 2013. URL: <https://ssrn.com/abstract=2829315>
93. Fukushima K., Akagi K., Kondo A. et al. First clinical evaluation of the QIAreach™ QuantiFERON-TB for tuberculosis infection and active pulmonary disease // *Pulmonology*. – 2022. – Vol. 28, №1. – PP. 6-12

94. Fulop T., Larbi A., Pawelec G. Human T cell aging and the impact of persistent viral infections // *Frontiers in Immunology*. — 2013. — №4. — Article 271. doi:10.3389/fimmu.2013.00271 URL: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2013.00271/full>
95. García-Goez J.F., Vélez J.D., Mora B.L. et al. Tuberculosis in elderly patients in the city of Cali, Colombia: a hospital-based cohort study // *J. Bras. Pneumol.* — 2020. — Vol. 46, №5. — e20200072. doi:10.36416/1806-3756/e20200072
96. Glaziou P., Sismanidis C., Floyd K., Raviglione M. Global epidemiology of tuberculosis // *Cold Spring Harb Perspect Med.* — 2014. — Vol. 5, №2. — a017798. doi:10.1101/cshperspect.a017798
97. Goronzy J.J., Weyand C.M. Mechanisms underlying T cell ageing // *Nature Reviews Immunology*. — 2019. — Vol. 19, No. 9. — PP. 573–583.
98. Hang N.T., Lien L.T., Kobayashi N. et al. Analysis of Factors Lowering Sensitivity of Interferon- γ Release Assay for Tuberculosis // *PLoS ONE*. — 2011. — Vol. 6, №8. — e23806. doi:10.1371/journal.pone.0023806
99. Haranghy L., Szemenyei C. Патология туберкулеза в пожилом возрасте: пер. с англ. — М.: Медицина. — 1978. — 247С.
100. Hase I., Toren K.G., Hirano H. et al. Pulmonary Tuberculosis in Older Adults: Increased Mortality Related to Tuberculosis Within Two Months of Treatment Initiation // *Drugs Aging*. — 2021. — Vol. 38, №9. — PP. 807–815. doi:10.1007/s40266-021-00880-4
101. Huynh G.H., Klein D.J., Chin D.P. et al. Tuberculosis control strategies to reach the 2035 global targets in China: the role of changing demographics and reactivation disease // *BMC Med.* — 2015. — № 13. — Article 88. doi:10.1186/s12916-015-0341-4
102. Hussein T., Yousef L.M., Mohammad A. Pattern of pulmonary tuberculosis in elderly patients in Sohag Governorate: Hospital based study // *Egyptian Journal*

- of Chest Diseases and Tuberculosis. – 2013. – № 62. – PP. 269–274.
doi:10.1016/j.ejcdt.2013.05.001
103. Jones E.W., Sheng J., Carlson J.M et al. Aging-induced fragility of the immune system // arXiv preprint arXiv:2005.12402. — 2020. doi: 10.1016/j.jtbi.2020.110473
104. Komiya K., Yamasue M., Goto A. et al. High-resolution computed tomography features associated with differentiation of tuberculosis among elderly patients with community-acquired pneumonia: a multi-institutional propensity-score matched study // Sci. Rep. – 2022. – №12. doi:10.1038/s41598-022-11625-7
105. Konno A., Narumoto O., Matsui H. et al. The benefit of stool mycobacterial examination to diagnose pulmonary tuberculosis for adult and elderly patients // J. Clin. Tuberc. Other Mycobact. Dis. – 2019. – №16. – 100106. doi:10.1016/j.jctube.2019.100106
106. Kokuto H., Sasaki Y., Yoshimatsu S. et al. Detection of Mycobacterium tuberculosis (MTB) in Fecal Specimens From Adults Diagnosed With Pulmonary Tuberculosis Using the Xpert MTB/Rifampicin Test // Open Forum Infect. Dis. – 2015. – Vol. 2, №2. – ofv074. doi:10.1093/ofid/ofv074
107. Kovacs E.J., Palmer J.L., Fortin C.F. et al. Aging and innate immunity in the mouse: impact of aging on neutrophil function // Aging Cell. — 2009. — Vol. 8, No. 3. — P. 346–355.
108. Lewkiewicz S., Chuang Y.L., Chou T. A mathematical model of the effects of aging on naive T-cell population and diversity // Bulletin of mathematical biology. — 2019. — №81. — PP. 2783–2817.
109. Li K., Yang C., Jiang Z. et al. Quantitative investigation of factors relevant to the T cell spot test for tuberculosis infection in active tuberculosis // BMC Infect. Dis. – 2019. – Vol. 19, №1. – Article 673. doi:10.1186/s12879-019-4310-y
110. Li S.J., Li Y.F., Song W.M. et al. Population aging and trends of pulmonary tuberculosis incidence in the elderly // BMC Infect. Dis. – 2021. – Vol. 21, №1. – Article 302. doi:10.1186/s12879-021-05994-z

111. Lopreite M., Misuraca M., Puliga M. An analysis of the thematic evolution of ageing and healthcare expenditure using word embedding // *Socio-Economic Planning Sciences*. – 2023. – № 87. – P. 101600. – DOI: 10.1016/j.seps.2023.101600.
112. Mori T., Leung C. C. Tuberculosis in the global aging population // *Infect. Dis. Clin. North. Am.* - 2010. - Vol. 24, № 3. - P. 751-768.
113. Murali S., Krishnamoorthy Y., Knudsen S. et al. Comparison of profile and treatment outcomes between elderly and non-elderly tuberculosis patients in Puducherry and Tamil Nadu, South India // *PLoS ONE*. – 2021. – Vol. 16, №8. – e0256773. doi:10.1371/journal.pone.0256773
114. Negin J., Abimbola S., Marais B.J. Tuberculosis among older adults—time to take notice // *Int. J. Infect. Dis.* – 2015. – № 32. – PP. 135–137. doi:10.1016/j.ijid.2014.11.018
115. Nikolich-Zugich J. The twilight of immunity: emerging concepts in aging of the immune system // *Nature Immunology*. — 2018. — Vol. 19, No. 1. — PP. 10–19.
116. Noh C.S. et al. Completion rate of latent tuberculosis infection treatment in patients aged 65 years and older // *Respir. Med.* – 2019. – № 157. – PP. 52–58. doi:10.1016/j.rmed.2019.09.004
117. Olmo-Fontánez A.M., Turner J. Tuberculosis in an Aging World // *Pathogens*. – 2022. – №. 11. – Article 1101. doi:10.3390/pathogens11101101
118. Qi Z., Gao X., Wang Y.F. et al. Epidemic characteristics and drug resistance of tuberculosis in North China // *Heliyon*. – 2020. – Vol. 6, №9. – e04945. doi:10.1016/j.heliyon.2020.e04945
119. Rajagopalan S., Yoshikawa T. T. Tuberculosis in the elderly // *Z. Gerontol. Geriatr.* – 2000. – Vol. 33, № 5. –PP. 374-380.
120. Rodriguez-Zhurbenko N., Quach T.D., Hopkins T.J., Rothstein T.L. B-1 cell immunity in aging and age-related diseases // *Frontiers in Immunology*. — 2021. — Vol. 12. — Article 676456. doi: 10.3389/fimmu.2019.00483

121. Scordo J.M., Aguilón-Durán G.P., Ayala D. et al. Interferon gamma release assays for detection of latent *Mycobacterium tuberculosis* in older Hispanic people // *Int. J. Infect. Dis.* – 2021. – № 111. – P. 85–91. doi:10.1016/j.ijid.2021.08.01
122. Shaw A.C., Goldstein D.R., Montgomery R.R. Age-dependent dysregulation of innate immunity // *Nature Reviews Immunology*. — 2013. — Vol. 13, No. 12. — PP. 875–887.
123. Smith R.D., Jones M.A. Time to diagnosis of tuberculosis is greater in older patients: A retrospective cohort study // *Eur. Respir. J. Open Res.* – 2018. – Vol. 5, №4. –2018. doi:10.1183/23120541.00228-2018
124. Solana R., Tarazona R., Gayoso I. et al. Innate immunosenescence: effect of aging on cells and receptors of the innate immune system in humans // *Seminars in Immunology*. — 2012. — Vol. 24, №. 5. — PP. 331–341
125. Sun B.-B., B.-B & Zhao, L.-M & Ma et al. Value of T-SPOT.TB for the Diagnosis of Tuberculosis in Elderly Patients // *Chinese General Practice*. – 2017. – Vol. 20. – PP. 1884–1887. doi:10.7727/wimj.2016.302
126. Tavares S.M., Junior Wde L., Lopes E. et al. Normal lymphocyte immunophenotype in an elderly population // *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* – 2014. – Vol. 36, №3. – PP. 180–183. doi:10.1016/j.bjhh.2014.03.021
127. Teo A.K.J., Rahevar K., Morishita F. et al. Tuberculosis in older adults: case studies from four countries with rapidly ageing populations in the western pacific region // *BMC Public Health*. – 2023. – Vol. 23, №1. – Article 370. doi:10.1186/s12889-023-15197-7
128. Thu K.S., Sato N., Ikeda S et al. Association of polymorphisms of the TAP2 gene with pulmonary tuberculosis in an elderly Japanese population // *APMIS*. – 2016. – Vol. 124, №8. – PP. 675–680. doi:10.1111/apm.12562
129. Vartolomei C. Inpatients specific social and behavioural variables associated with chronic tuberculosis / C. Vartolomei, T. Mihaiescu // *Europ. Resp. J.* — 2005. Vol. 26, Suppl. 40. –P. 4364.
130. Verma A.K., Yadav R.N., Kumar G. et al. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains in geriatrics: An

- analysis and its implications in tuberculosis control // *J. Clin. Tuberc. Other Mycobact. Dis.* – 2022. – № 27. – 100317. doi:10.1016/j.jctube.2022.100317
131. Toyota M., Sasaki Y. The issue of tuberculosis in the elderly in Japan // *Kekkaku.* - 2010. - Vol. 85, № 12. – P. 881-894
132. Wang L., Zhang H., Ruan Y. Factors associated with pulmonary tuberculosis in elderly individuals: A cross-sectional study // *PLoS ONE.* – 2023. – Vol. 18, №5. – e0318375. doi:10.1371/journal.pone.0318375
133. Weismann A. *Essays upon heredity and kindred biological problems.* – Oxford: Clarendon Press – 1989. – P. 493.
134. Weyand C.M., Goronzy J.J. Aging of the immune system. Mechanisms and therapeutic targets // *Annals of the American Thoracic Society.* — 2016. — Vol. 13, Suppl. 5. — PP. 422– 428.
135. WHO Global tuberculosis report 2020. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf>
136. WHO. *World health statistics 2022: Monitoring health for the SDGs, sustainable development goals.*
137. Wu I.L., Chitnis A.S., Jaganath D. A narrative review of tuberculosis in the United States among persons aged 65 years and older // *J. Clin. Tuberc. Other Mycobact. Dis.* – 2022. – № 28. – e100321.
138. Xin H., Zhang H., Liu J. et al. Mycobacterium Tuberculosis infection among the elderly in 20 486 rural residents aged 50–70 years in Zhongmu County, China // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2019. – Vol. 25, №9. – PP. 1120–1126. doi:10.1016/j.cmi.2019.01.021
139. Yang Y., Wang H.J., Hu W.L. et al. Diagnostic Value of Interferon-Gamma Release Assays for Tuberculosis in the Immunocompromised Population // *Diagnostics.* – 2022. – № 12. – Article 453. doi:10.3390/diagnostics12020453
140. Sun Y., Yao X., Ni Y. et al. Diagnostic Efficacy of T-SPOT.TB for Active Tuberculosis in Adult: A Retrospective Study // *Infect. Drug Resist.* – 2022. – PP. 7077–7093. doi:10.2147/IDR.S388568