

<https://doi.org/10.29296/25877305-2020-02-01>

Туберкулез легких и злокачественные новообразования

О. Комиссарова^{1,2}, доктор медицинских наук, профессор,

А. Михайловский³, кандидат медицинских наук,

Р. Абдуллаев¹, доктор медицинских наук, профессор

¹Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

³Оренбургский областной клинический

противотуберкулезный диспансер

E-mail: rizvan0403@yandex.ru

Проведен ретроспективный анализ клинических, рентгенологических и лабораторных проявлений туберкулеза легких (ТЛ) у 38 умерших больных со злокачественными новообразованиями (ЗНО). Группа сравнения включала 134 умерших пациентов с ТЛ без ЗНО. Было установлено, что прогрессирующий туберкулез, сочетанный со ЗНО, чаще наблюдался у мужчин в возрасте старше 50 лет. ЗНО в легких при сочетании с туберкулезом чаще развивались в зонах фиброза при ранее леченных цирротических и фиброзно-кавернозных формах. При этом туберкулез проявлялся поражением <2 долей легких, множественными деструкциями средних размеров (2–4 см), умеренным бактериовыделением с полирезистентностью и множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза, выраженной интоксикацией смешанного генеза и явлениями системного воспалительного ответа. Причиной смерти у больных ТЛ и ЗНО в большинстве случаев являлась онкологическая патология.

Ключевые слова: фтизиатрия, туберкулез, злокачественные новообразования, причина смерти.

Для цитирования: Комиссарова О., Михайловский А., Абдуллаев Р. Туберкулез легких и злокачественные новообразования // Врач. – 2020; 31 (2): 3–6. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-02-01>

Одной из актуальных проблем современной фтизиатрии является сочетание туберкулеза (ТБ) с онкологическими заболеваниями. Связано это в первую очередь с неуклонным ростом в последние годы числа больных со злокачественными новообразованиями (ЗНО) на фоне сохраняющейся напряженной ситуации по ТБ. В ежегодном докладе ВОЗ (2018) ТБ назван одной из 10 основных причин смерти от заболеваний в мире [1]. В 2017 г. в мире было зарегистрировано 10,0 млн новых случаев ТБ. Умерли от ТБ 1,3 млн человек. Доля больных ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) остается по-прежнему высокой. В 2017 г. в мире было выявлено 558 тыс. новых случаев ТБ с лекарственной устойчивостью к рифампицину,

из них 82% – с МЛУ [1]. В Российской Федерации (РФ) в 2017 г. заболеваемость ТБ составила 48,3 на 100 тыс. населения, а смертность – 6,5 на 100 тыс. [2]. Несмотря на снижение показателя заболеваемости по сравнению с предыдущими годами ситуация по ТБ в целом остается напряженной из-за большого числа больных с МЛУ МБТ. В 2017 г. это число в РФ превышало 36 тыс. человек [2].

Показатель заболеваемости ЗНО в России составил 420,8 на 100 тыс. населения, что на 3% выше уровня 2016 г. и на 23,2% выше уровня 2007 г. [3]. Согласно ежегодному докладу ВОЗ (2018) рак трахеи, бронхов и легких (РЛ) занимал 4-е место в числе 10 основных причин смерти от заболеваний в мире [1].

Несмотря на то, что накоплен определенный объем информации о сочетании РЛ и ТБ, ясности в причинно-следственной связи между этими заболеваниями нет [4–6]. Тем не менее по данным ряда авторов, ТБ «готовит ложе» для развития рака. По материалам И.В. Лесуновой [5], это обусловлено изменениями морфологии бронхолегочной системы при ТБ, прежде всего – плоскоклеточной метаплазией цилиндрического эпителия бронхов [5]. По данным других авторов, РЛ чаще развивается у больных с активными формами ТБ, которые характеризуются хроническим течением с выраженными фиброзными изменениями в бронхах и легких [4–8]. Ряд авторов предлагают рассматривать больных туберкулезом как группу повышенного риска развития опухолей [9, 10]. По данным литературы, РЛ у больных туберкулезом легких (ТЛ) встречается в 4,5–7,0 раз чаще, чем в остальной популяции населения [6, 11, 12].

Вместе с тем развитие рака нередко приводит к реактивации туберкулезного процесса. Частота же диагностики ТЛ у больных РЛ, по данным разных авторов, колеблется от 0,35 до 35% [9, 13, 14].

В настоящее время имеются значительные трудности в своевременной диагностике рака, развивающегося на фоне активного ТБ, и наоборот [11, 15]. Причины поздней диагностики кроются в сходной клинической картине обоих заболеваний, а также в недостаточной чувствительности существующих методов диагностики [16–18].

Изучение особенностей клинического течения ТБ у больных с онкологическими заболеваниями по сравнению с больными ТБ без онкологической патологии представляет большой интерес и явилось целью настоящего исследования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами был проведен ретроспективный анализ клинических, рентгенологических и лабораторных проявлений ТЛ у 38 умерших больных с ЗНО (группа ТБ/ЗНО) в Оренбургской области. У 25 (65,8%) пациентов в этой группе были выявлены ЗНО в легких, которые сочетались с распространенными формами ТБ. Опухо-

ли легких были представлены плоскоклеточным раком и умеренно дифференцированными аденокарциномами, которые выявлялись в зонах фиброзных изменений легочной ткани. В этих случаях верификация опухолевого поражения была выполнена лишь на вскрытии. При жизни пациента опухолевый рост расценивался как прогрессирование специфического процесса. У 13 (34,2%) больных были диагностированы опухоли другой локализации (печени, желудка, лимфоидной ткани, почек).

Группа сравнения включала 134 умерших пациентов с ТЛ без ЗНО.

Критериями исключения из исследования явилось наличие ВИЧ-инфекции, сахарный диабет.

В стационаре при жизни всем больным проводили детальное обследование с помощью клинико-рентгенологических и лабораторных методов. Применялись общеклинические методы обследования, лучевые методы диагностики, в том числе компьютерная томография, микробиологические и биохимические методы исследования. После смерти всем больным проводили патологоанатомическое вскрытие с последующими гистологическими, иммуногистохимическими, бактериологическими, вирусологическими, молекулярно-генетическими исследованиями.

Все исследования выполнены в соответствии с требованиями биомедицинской этики согласно Женевской конвенции о правах человека (1997) и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ Microsoft Excel (2013). Для каждой группы вычисляли среднее арифметическое (M) и ошибку среднего (m). Проверку гипотезы о равенстве средневыворочных величин при их нормальном распределении проводили, используя t -критерий Стьюдента или критерий суммы рангов Уилкоксона, Манна–Уитни для количественных данных с распределением, отличным от нормального. Статистическую значимость демонстрировало значение вероятности $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ выбранных групп по полу показал, что в обеих группах преобладали мужчины: в группе ТБ/ЗНО – 28 (74%), в группе ТБ – 106 (79%) обследованных. Различия выявлялись при сравнении групп больных по возрасту. Было установлено, что пациенты в возрасте старше 50 лет достоверно чаще встречались в группе ТБ/ЗНО, чем в группе ТБ (соответственно 81,6 и 29,9%; $p < 0,01$). Больные в возрасте до 50 лет, наоборот, достоверно чаще выявлялись в группе ТБ (соответственно 18,4 и 70,2%; $p < 0,01$).

При сравнительном анализе характера туберкулезного процесса было установлено, что в группе ТБ/ЗНО у 11 (29%) больных ТБ был выявлен впервые,

у 25 (65,8%) был ранее леченный ТБ. У 2 (5,2%) пациентов был диагностирован рецидив ТБ. В группе ТБ у 27 (20,2%) больных был впервые выявленный ТБ, 87 (64,9%) – ранее леченный, у 20 (14,9%) пациентов – рецидив заболевания. Таким образом, в обеих группах (ТБ/ЗНО и ТБ) преобладали больные, ранее получавшие лечение по поводу ТБ.

При анализе клинических форм ТЛ было установлено, что в группе ТБ/ЗНО чаще встречался цирротический ТЛ – у 16 (42,1%) больных с выраженным склерозом и фиброзом легочной паренхимы. Достаточно часто встречались фиброзно-кавернозный – 10 (26,3%) и инфильтративный ТЛ – 9 (23,7%) больных. Очаговый ТБ был диагностирован у 3 (7,9%) пациентов. В группе сравнения преобладали больные фиброзно-кавернозным – 62 (46,3%) и диссеминированным – 57 (42,5%) ТЛ. Казеозная пневмония выявлялась у 15 (11,2%) больных группы ТБ.

При анализе распространенности туберкулезного процесса в легких было установлено, что в группе больных ТБ/ЗНО распространенность процесса чаще занимала 1–2 доли (соответственно в группе ТБ/ЗНО – 60,5%, ТБ – 25,4%; $p < 0,01$), а в группе ТБ – >2 долей (соответственно в группе ТБ/ЗНО – 5,2%, ТБ – 70,9%; $p < 0,01$).

В группе ТБ/ЗНО распад выявлялся у преобладающего большинства – 35 (92,1%) больных, а в группе ТБ – у всех 134 (100,0%) пациентов. При этом распад в легочной ткани в обеих группах достоверно чаще носил множественный характер (соответственно у 71,4 и 77,6% больных).

При сравнительной оценке размеров каверн выяснилось, что в группе ТБ/ЗНО достоверно чаще встречались полости распада диаметром 2–4 см (соответственно при ТБ/ЗНО – 65,7%, при ТБ – 27,6% случаев; $p < 0,01$). Каверны >4 см в диаметре достоверно чаще выявлялись у больных группы ТБ (соответственно при ТБ/ЗНО – у 5,7%, при ТБ – у 55,2% случаев; $p < 0,01$). Мелкие полости распада (до 2 см) наблюдались у 2 (8,6%) больных с инфильтративным туберкулезом в группе ТБ/ЗНО и у 17,2% – в группе ТБ ($p > 0,01$).

Бактериовыделение (БВ) как по методу микроскопии, так и по посеву мокроты достоверно реже наблюдалось в группе больных ТБ. По методу микроскопии БВ обнаружено у 50,0% больных в группе ТБ/ЗНО и 97,0% пациентов в группе ТБ ($p < 0,01$), а по посеву мокроты – соответственно в 55,3 и 100,0% случаев ($p < 0,01$).

При анализе массивности БВ установлено, что у больных ТБ/ЗНО достоверно чаще наблюдалось умеренное БВ (при ТБ/ЗНО – в 47,6%, при ТБ – в 10,5% случаев; $p < 0,01$). Скudное БВ чаще выявлялась в группе ТБ (при ТБ/ЗНО – у 9,5% и при ТБ – у 42,5% пациентов; $p < 0,01$). Обильное БВ в сравниваемых группах встречалось с одинаковой частотой (соответственно в 42,9 и 47,0% случаев; $p > 0,01$).

Анализ спектра лекарственной устойчивости МБТ у обследованных больных показал, что в группе ТБ/ЗНО преобладали пациенты с полирезистентностью МБТ (в группе ТБ/ЗНО – 47,6%, в группе ТБ – 0%; $p < 0,01$), а при ТБ – с широкой лекарственной устойчивостью МБТ (соответственно 0 и 64,2%; $p < 0,01$). МЛУ МБТ наблюдалась у 42,9% пациентов в группе ТБ/ЗНО и 35,8% пациентов в группе ТБ ($p > 0,01$). Больные с сохраненной чувствительностью МБТ выявлены только в группе ТБ/ЗНО (9,5%).

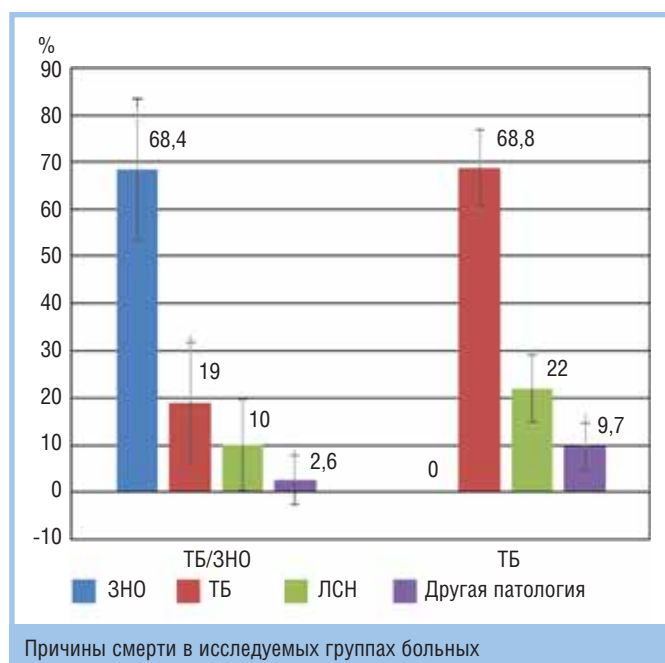
У всех пациентов в обеих группах наблюдался интоксикационный синдром, проявлявшийся слабостью, утомляемостью, непостоянной субфебрильной температурой, потерей массы тела, раздражительностью, головной болью, нарушением сна.

Сравнительный анализ клинических проявлений ТЛ показал, что в группе ТБ/ЗНО довольно часто проявлялись бронхолегочные симптомы: кашель (соответственно у 71,1 и 51,5%; $p < 0,01$), отхождение большого количества мокроты (73,7 и 42,5%; $p < 0,01$) и хрипы (76,3 и 58,2%; $p < 0,01$). Одышка при физической нагрузке также чаще наблюдалась в группах пациентов ТБ/ЗНО (соответственно у 65,8 и 38,8% больных; $p < 0,01$).

При анализе лабораторных показателей системного воспалительного ответа в группе ТБ/ЗНО обнаружены достоверно высокие ($p < 0,01$), чем в группе ТБ, уровень С-реактивного белка (при ТБ/ЗНО – 73,2 мг/л, при ТБ – 59,6 мг/л; норма ≤ 3 мг/л) и СОЭ (соответственно 65 и 41,3 мм/ч; норма ≤ 15 мм/ч). Вместе с тем показатели лейкоцитоза и палочкоядерного (п/я) сдвига нейтрофилов влево были достоверно выше в группе больных ТБ (лейкоцитоз при ТБ/ЗНО – $7,6 \cdot 10^9$ /л, при ТБ – $16,3 \cdot 10^9$ /л; $p < 0,01$; норма $4,0-9,0 \cdot 10^9$ /л; п/я сдвиг – соответственно 4,1 и 8,6%; $p < 0,01$; норма $\leq 5\%$).

Далее мы проанализировали причины смерти в сравниваемых группах. Установлено, что причиной смерти у большинства больных в группе ТБ/ЗНО было прогрессирование опухоли (68,4%). У 19,0% пациентов этой группы причиной смерти оказалось прогрессирование ТБ. У этих больных были ЗНО внелегочной локализации. В группе больных ТБ у большинства (68,8%) причиной смерти оказалось прогрессирование ТБ. Легочно-сердечная недостаточность (ЛСН) стала причиной смерти в 10,0% случаев при ТБ/ЗНО и в 22,0% случаев – при ТБ (см. рисунок).

Данные, приведенные в научной литературе, позволяют заключить, что имеются серьезные предпосылки для увеличения распространенности сочетаний рака и ТБ, что связано, с одной стороны, с наличием большого числа больных с хроническими формами ТБ, а с другой – с эпидемиологическим неблагополучием по онкологическим заболеваниям. Результаты проведенных исследований у умерших пациентов показали, что прогрессирующий ТБ, сочетанный с ЗНО, чаще наблюдался у мужчин в возрасте старше 50 лет. ЗНО в легких при сочетании с туберкулезом чаще раз-



вивались в зонах фиброза при ранее леченных цирротических и фиброзно-кавернозных формах. При этом ТБ проявлялся поражением < 2 долей легких, множественными деструкциями средних размеров (2–4 см), умеренным БВ с полирезистентностью и МЛУ МБТ, выраженной интоксикацией смешанного генеза и явлениями системного воспалительного ответа. Причиной смерти у больных ТБ и ЗНО в большинстве случаев оказалась онкологическая патология. У больных без ЗНО ТБ обнаруживали в возрасте до 50 лет, и проявлялся он в виде фиброзно-кавернозного и диссеминированного ТЛ, с распространенностью > 2 долей, множественными деструкциями больших размеров (> 4 см), БВ с МЛУ и широкой лекарственной устойчивостью МБТ и выраженной интоксикацией. Причиной смерти у большинства больных в этой группе было прогрессирование ТБ.

Статья подготовлена в ходе выполнения научно-исследовательской работы по теме №0515-2015-0020 «Современные подходы к диагностике, эпидемиологии и лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза органов дыхания, в том числе при его сочетании с ВИЧ-инфекцией и сахарным диабетом».

Конфликты интересов отсутствуют.

Литература/Reference

1. World Health Organization, Global tuberculosis report 2018. WHO/CDS/TB/2018.20. <http://www.who.int>
2. Нечаева О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России // Туберкулез и болезни легких. – 2018; 96 (8): 15–24 [Nechaeva O.B. TB situation in Russia // Tuberkulez i bolezni legkih. – 2018; 96 (8): 15–24 (in Russ.)]. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24

3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году / М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018; 236 с. [Karpin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. Sostoyaniye onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2017 godu / M.: MNIОI im. P.A. Gertsena filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii, 2018; 236 s. (in Russ.)].

4. Трахтенберг А.Х., Пикин О.В., Колбанов К.И. Хирургическое лечение больных немелкоклеточным раком легкого // Туберкулез и болезни легких. – 2010; 12: 12–20 [Trakhtenberg A. Kh., Pikin O.V., Kolbanov K.I. Surgical treatment in patients with non-small cell lung carcinoma // Tuberkulez i bolezni legkih. – 2010; 12: 12–20 (in Russ.)].

5. Лесунова И.В., Корецкая Н.М. Клинико-рентгенологические проявления рака легкого у больных активным туберкулезом органов дыхания. // Туберкулез и болезни легких. – 2011; 5: 27 [Lesunova I.V., Koreckaya N.M. Kliniko-rentgenologicheskie proyavleniya raka legkogo u bol'nyh aktivnym tuberkulezom organov dyhaniya // Tuberkulez i bolezni legkih. – 2011; 5: 27 (in Russ.)].

6. Cicenans S., Vencevicius V. Lung cancer in patients with tuberculosis // World J. Surg. Oncol. – 2007; 5: 22. DOI: 10.1186/1477-7819-5-22

7. Кибрик Б.С., Евстифеев В.М. Трудности дифференциальной диагностики туберкулеза и инфильтративной формы бронхоальвеолярного рака легкого // Туберкулез и болезни легких. – 2011; 2: 19–22 [Kibrik B.S., Evstifeyev V.M. Difficulties in the differential diagnosis of tuberculosis and an infiltrative form of bronchoalveolar carcinoma // Tuberkulez i bolezni legkih. – 2011; 2: 19–22 (in Russ.)].

8. Бояркин Г.М. Клиника, диагностика и лечение немелкоклеточного рака легких в сочетании с туберкулезом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2006 [Boyarkin G.M. Klinika, diagnostika i lechenie nemelkokletochno raka legkih v sochetanii s tuberkulyozom. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. SPb, 2006 (in Russ.)].

9. Малышева О.К., Шнигер Н.У., Молодык А.А. Выявление групп онкориска у больных инфильтративным туберкулезом легких // Пульмонология. – 2000; 1: 19–23 [Malysheva O.K., Snigir N.U., Molodyk A.A. Identification of groups of oncorisk in patients with infiltrative pulmonary tuberculosis // Pulmonologiya. – 2000; 1: 19–23 (in Russ.)].

10. Brenner A.V. Previous pulmonary diseases and risk of lung cancer in Gansu Province, China // Int. J. Epidemiol. – 2001; 30 (1): 118–24. DOI: 10.1093/ije/30.1.118

11. Григоренко С.А. Рак легких в сочетании с туберкулезом органов дыхания: кластерный анализ клинико-морфологических особенностей заболевания и оценка факторов, влияющих на выживаемость. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Воронеж, 2009; 23 с. [Grigorenko S. A. Rak legkih v sochetanii s tuberkulezom organov dyhaniya: klasternyy analiz kliniko-morfologicheskikh osobennostey zabolevaniya i ocenka faktorov, vliyayushchih na vyzhivaemost'. Avtoref. dis. ... kand. mednuk. Voronezh, 2009; 23 s. (in Russ.)].

12. Dacosta N. Association of lung carcinoma and tuberculosis // J. Postgrad. Med. – 1991; 37: 185–9.

13. Kim Y. Coexisting bronchogenic carcinoma and pulmonary tuberculosis in the same lobe: radiologic findings and clinical significance // Korean J. Radiol. – 2001; 2 (3): 138–44. DOI: 10.3348/kjr.2001.2.3.138

14. Liao W. Bacteriology of infected cavitating lung tumor // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000; 161 (5): 1750–3. DOI: 10.1164/ajrccm.161.5.9905103

15. Волков В.С. Бронхоскопия в дифференциальной диагностике поражений бронхов при туберкулезе и онкологических процессах // Воен.-мед. журн. – 2007; 4: 20–2 [Volkov V.S. Bronchoscopy in differential diagnosis of bronchial lesions in the cases of tuberculosis and oncologic processes // Voen.-med. zhurn. – 2007; 4: 20–2 (in Russ.)].

16. Садовников А.А., Панченко К.И. Рак легкого на почве остаточных изменений после перенесенного туберкулеза // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2001; 1: 51–7 [Sadovnikov A.A., Panchenko K.I. Rak legkogo na pochve ostatochnykh izmenenij posle perenesennogo tuberkuleza // Grudnaya i serdechno-sosudistaya hirurgiya. – 2001; 1: 51–7 (in Russ.)].

17. Зырянова Т.В., Пряхина В.Н., Одарченко И.В. и др. Случай плоскоклеточного рака легкого, протекавшего под маской казеозной пневмонии // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2005; 4: 20–2 [Zyryanova T.V., Pryakhin V.N., Odarchenko I.V. et al. Case of squamous cell carcinoma of the lung occurring under the guise of caseous pneumonia // Probl. Tuberkuleza i boleznej legkih. – 2005; 4: 20–2 (in Russ.)].

18. Chandrasekhar H. Bronchioloalveolar carcinoma mimicking military tuberculosis // J. Assoc. Physicians (India). – 2001; 49: 281–2.

PULMONARY TUBERCULOSIS AND MALIGNANT NEOPLASMS

Professor **O. Komissarova**^{1,2}, MD; **A. Mikhailovsky**³, Candidate of Medical Sciences; Professor **R. Abdullaev**¹, MD

¹Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

³Orenburg Regional Clinical Tuberculosis Dispensary

The clinical, radiological, and laboratory manifestations of pulmonary tuberculosis were retrospectively analyzed in 38 deceased patients with malignant neoplasms (MN) (a TB/MN group). A comparison group included 134 deceased patients with pulmonary tuberculosis without MN. Progressive tuberculosis concurrent with MN was established to be more common in men over the age of 50 years. Pulmonary malignant neoplasms concurrent with tuberculosis more often developed in the areas of fibrosis with previously treated cirrhotic and fibro-cavernous forms. At the same time, tuberculosis was manifested by damage to <2 lobes of the lungs, multiple destruction of medium size (2–4 cm), moderate bacterial excretion with polyresistance and multidrug resistance of tuberculosis mycobacteria, obvious intoxication of mixed origin, and a systemic inflammatory response. The cause of death was cancer in patients with tuberculosis and MN in most cases.

Key words: phthisiology, tuberculosis, malignant neoplasms, cause of death.

For citation: Komissarova O., Mikhailovsky A., Abdullaev R. Pulmonary tuberculosis and malignant neoplasms // *Vrach.* – 2020; 31 (2): 3–6. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-02-01>

Все подробности на сайте www.uncia.ru

ПЛАТИНОВАЯ УНЦИЯ

ВСЕРОССИЙСКИЙ ОТКРЫТЫЙ КОНКУРС ПРОФЕССИОНАЛОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ

23 АПРЕЛЯ
ПЛАТИНОВАЯ
УНЦИЯ 2019

Голосование второго этапа пройдет в период со 02 марта по 03 апреля 2020 года