

# Наука должна взять на себя ответственность за улучшение здравоохранения во всем мире

**Д. Гантен**

Университетская клиника Шарите, Берлин, Германия

## Science should take responsibility for improving health worldwide

**D. Ganten**

University Clinic Charite, Berlin, Germany



© Д. Гантен, 2017 г.

### Резюме

Профессор Детлев Гантен является президентом Всемирного саммита здоровья и одним из ведущих в мире ученых в области заболеваний сердечно-сосудистой системы. В статье профессор обращает внимание на необходимость взаимодействия ученых, политиков, бизнесменов и гражданского общества, чтобы победить инфекции, от которых до сегодняшнего дня умирают люди в разных уголках мира. Решения должны быть поддержаны на региональном, государственном и, прежде всего, международном уровне. Одной из значимых организаций, которая воплощает идеи взаимодействия на международном уровне, может считаться Всемирный саммит здоровья, созданный в 2009 г. по случаю 300-летнего юбилея Шарите.

**Ключевые слова:** здравоохранение, инфекции, микроорганизмы, сотрудничество

### Summary

Professor Detlev Ganten is a president of World Health Summit and one of the leading scientists in the field of cardio-vascular diseases. In article professor is paying attention on necessity of cooperation between scientists, politicians, businessmen and civil society, in order to defeat infectious diseases that are the reason of many people deaths worldwide. One of the significant organizations that incarnate ideas of cooperation on international level is World Health Summit, founded in 2009 on the occasion of the 300<sup>th</sup> anniversary of Charite.

**Keywords:** healthcare, infectious diseases, microorganisms, cooperation

Никогда ранее нам не было известно больше о болезнях, их причинах, способах предотвращения и лечения, чем сегодня. Цифровая эпоха и глобализация дают новые возможности для сотрудничества. Несмотря на это, менее половины всего человечества пользуется прогрессом и современными до-

стижениями в этой области. Миллиарды людей проживают на планете без достаточного медицинского обслуживания, а часть не имеет доступа даже к самой элементарной медицинской инфраструктуре. Это плохо для всех тех, кто, к примеру, страдает переносимыми заболеваниями, такими как холера, малярия,

ВИЧ или туберкулез, или должны переносить последствия войны, террора и природных катаклизмов. В то же время такие непереносимые заболевания, как гипертензия, диабет и рак, приобретают масштабы эпидемии, тогда как микробы с лекарственной устойчивостью способны отбросить нас назад в «допенициллиновый» век, а вирусы Эбола и Зика без прикрас указывают нам на границы наших возможностей оказания помощи в чрезвычайных ситуациях.

## **Международное сотрудничество**

Как же мы можем противостоять этим огромным международным вызовам? Ключом является широкомасштабное сотрудничество, преодолевающее политические, географические и тематические границы. Большинство непереносимых заболеваний мы в состоянии заблаговременно предотвратить посредством просветительской работы, тем самым «разгружая» порядком «нагруженные» системы здравоохранения. Это задачи для сфер образования, просвещения, коммуникации, а также для политического руководства. Микробы с устойчивостью к антибиотикам можно победить лишь путем значительного снижения глобального использования антибиотиков и, одновременно с этим, усиления и концентрации научно-исследовательской работы. На эпидемии Эбола и Зика или недавнюю эпидемию холеры в Йемене требуется глобально скоординированный ответ, при даче которого важная роль отводится ВОЗ, которая не ограничивается одной политикой, но должна тесно координироваться с работой гуманитарных организаций в гражданском обществе. Успешное решение задач в перечисленных примерах во всех случаях зависит от того, могут ли задействованные стороны работать совместно на равных, доверяя и уважая друг друга. Наука, политика, бизнес и гражданское общество должны взаимодействовать сообща и хотеть учиться друг у друга на региональном, государственном и, прежде всего, международном уровне.

## **Меньше медицины, больше здоровья**

Сотрудничество, как обрисовано ранее, может быть только частью решения по долгосрочному улучшению здравоохранения на глобальном уровне. Параллельно с этим должна смениться парадигма в нашем мышлении и образовании. В дискуссиях, преимущественно в богатых странах, слишком большой акцент делается на медицине. Как врачи мы постоянно принимаем решения о том, как помочь пациентам и, так сказать, инвестируем, применяя дорогостоящую медицину. Это необходимо. Нужно поощрять научные

исследования всех случаев применения, что, несомненно, дорого. Однако не существует лучшей инвестиции денег, чем в здравоохранение индивидуума и общества.

Нам непременно нужно подумать и о том, как сохранить здоровье здоровых людей. Нужна профилактика посредством просвещения о взаимосвязи между питанием, средой, спортом и состоянием здоровья. И здесь необходимо взаимодействие всех: как политиков, так и ученых, учителей, спортсменов, родителей и т.д. Когда, например, в эволюционной медицине и трансляционной медицине ищут ответы на вопросы почему наши биологические системы функционируют и реагируют именно так, а не как-то иначе, и как быстрее доставить результаты исследования из лаборатории пациенту, а также здоровым персонам, то, с одной стороны, это практическое знание, а с другой — научное исследование.

## **Наука должна взять на себя ответственность: Всемирный саммит здоровья**

Накопленное знание и новые научные завоевания должны быть доступны врачам и населению в будущем. Всемирный саммит здоровья, созданный в 2009 г. по случаю 300-летнего юбилея Шарите, является идеальной площадкой для этой цели. На Саммите собираются ученые, политики, бизнесмены и представители гражданского общества для обсуждения тем на высочайшем уровне и совместного поиска путей решения в условиях полной свободы и независимости. Образуются, к примеру, рабочие группы, которые занимаются вопросами модернизации медицинского образования в таких различных странах, как Австралия, Бразилия, Германия, а также в странах Африки. Благодаря этому звучат конкретные призывы к действию в адрес политиков. Всемирный саммит здоровья находится в уникальном положении, располагая в виде Альянса M8 (M8 Alliance) международной сетью партнеров и «лабораторией идей», в которую, помимо больших академических центров здоровья и вузов, входит InterAcademy Partnership (IAP) for Health. В последней сотрудничают все Национальные академии медицины и наук. Они консультируют свои правительства на высочайшем научном уровне по актуальным вопросам и являются идеальным каналом для распространения наших идей и решений. По вопросам здравоохранения академии консультируют руководителей стран-членов «Большой Семерки» и «Большой Двадцатки», как случилось и в текущем году при подготовке Саммита в Гамбурге. Российская академия наук также является членом M8 Alliance и IAP, принимающим участие в Саммите. В программе Все-

---

мирного саммита здоровья, который состоится с 15 по 17 октября 2017 г., примут участие фонд «Сколково» и «Сколтех». Отмечу большую и достойную восхищения российскую традицию проведения медицинских исследований и оказания медицинской помощи. Мы рады предстоящему дискурсу и обмену мнениями с нашими российскими коллегами.

### **Должны последовать дела**

Очень хорошим знаком было обсуждение представителями политического руководства участвующих стран вопросов здравоохранения на повестке Саммита «Большой Двадцатки» в июле в Гамбурге, ведь раньше здравоохранение не было для политической повестки столь высокоприоритетным. Но одного этого недостаточно, и должны последовать дела. В интересах не только обыкновенных людей, но и политических систем. Если что-то представляет угрозу для здоровья, то это не только угроза здоровью отдель-

ного индивидуума, но и угроза безопасности, экономическому развитию и социальным системам целых регионов. Мы обязаны работать совместно на благо человека.

Альянс М8 и Всемирный саммит здоровья демонстрируют, что это не пустые идеалистические мечты, а возможная реальность. В рамках Альянса М8 сотрудничают университета и НИИ из США, России, Японии, Бразилии, Турции, Ирана, Европы и многих других стран. В его работу включены представители политических кругов, бизнеса и гражданского общества. Там, где мы можем оказать помощь и укрепить доверие, появится общественное признание и уверенность, а с ними можно добиться и более здоровой жизни большого числа людей.

Мы стоим перед большими вызовами и сложными темами. И справиться мы сможем, только объединив наши усилия. И поэтому наши двери открыты для всех, кто хочет принять участие в этом большом проекте: [www.worldhealthsummit.org](http://www.worldhealthsummit.org)

**Поступила в редакцию 23.06.2017 г.**

---

### **Информационная справка**

Детлев Гантен (род. в 1941 г.) — профессор, доктор медицинских наук, президент Всемирного саммита здоровья. По образованию врач-фармаколог и специалист по молекулярной медицине; является одним из ведущих в мире ученых в области заболеваний сердечно-сосудистой системы. Он был президентом Объединения им. Гельмгольца, членом Национального совета по этике, председателем правления университетской клиники Шарите, а также Центра молекулярной медицины им. Макса Дельбрюка в Берлине (Бухе). Его научно-исследовательская работа была многократно отмечена международными наградами.

Всемирный саммит здоровья под патронажем канцлера ФРГ Ангелы Меркель и президента Европейской Комиссии Жан-Клода Юнкера состоится с 15 по 17 октября 2017 г. в здании кинотеатра «Космос» по адресу: Karl-Marx-Allee 131a, Berlin. Ожидается приезд порядка 1600 участников из более чем 80 стран мира. Считается наиважнейшим стратегическим форумом по глобальным вопросам здравоохранения. Центральными темами 2017 г. являются: политика здравоохранения G7/G20, разработка новых вакцин, дигитализация и большие объемы данных (big data), безопасность здоровья, здоровье в городской среде, Африка и цели устойчивого развития ООН.

**Сайт: [www.worldhealthsummit.org](http://www.worldhealthsummit.org)**

# Содержание

- 3 *Д. Гантен*  
Наука должна взять на себя ответственность за улучшение здравоохранения во всем мире

---

## Общественное здоровье и здравоохранение, история медицины

---

- 8 *А.Ю. Мушкин*  
Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии как центр AOSpine
- 11 *В.Д. Куликов, О.Н. Титова, О.А. Суховская, Н.Д. Колпинская*  
Особенности медико-психологического статуса при высокой степени никотиновой зависимости

---

## Фтизиатрия

---

- 17 *П.В. Гаврилов, И.А. Баулин, О.В. Лукина*  
Стандартизованная интерпретация и контроль выявленных одиночных образований в легких по системе Lung Imaging Reporting and Data System (Lung-RADS™)
- 28 *О.Г. Комиссарова, Р.Ю. Абдуллаев, А.М. Михайловский*  
Сахарный диабет как фактор риска развития туберкулеза: патофизиологические аспекты
- 35 *Ф.М. Гусейнова, Т.И. Виноградова, Н.В. Заболотных, Б.М. Ариэль, Д.А. Ниаури, Н.М. Юдинцева, М.Л. Витовская, П.К. Яблонский*  
Влияние клеточной терапии мезенхимными клетками стромы костного мозга на процессы репарации при экспериментальном туберкулезном сальпингите
- 45 *М.В. Павлова, Н.В. Сапожникова, Л.И. Арчакова, Е.С. Ершова, И.В. Чернохаева, Е.В. Истомина, О.В. Лушина, А.Н. Кадука*  
Эффективность лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза легких с использованием препаратов третьего ряда

- 52 *С.С. Иванова, М.А. Смирнова, Л.И. Арчакова*  
Личностный адаптационный потенциал больных туберкулезом легких

- 58 *Ф.М. Гусейнова, Т.В. Кольцова*  
Ошибки диагностики генитального туберкулеза при врожденных аномалиях развития матки (описание клинических случаев)

- 64 *Д.Б. Маламашин, О.Н. Зубрий, В.Ю. Журавлев, А.Ю. Мушкин*  
Нетуберкулезный микобактериальный спондилит у ребенка (редкое клиническое наблюдение)

---

## Пульмонология

---

- 71 *Н.В. Багишева, М.В. Моисеева, А.В. Мордык, О.Г. Иванова, Д.А. Сулим*  
Прогностические параметры диагностики патологии бронхолегочной системы у пациентов пожилого и старческого возраста
- 78 *Ю.С. Зинченко, Б.М. Ариэль, Т.А. Степаненко, В.А. Волчков*  
Генерализованный саркоидоз с вовлечением сосудов и ANCA-ассоциированный васкулит как нозология: к вопросу дифференциальной диагностики (описание клинического случая)

---

## Хирургия, трансплантология

---

- 84 *М.С. Наркулов, С.Н. Пардаев, А.Ж. Каршибоев, С.Т. Мелибоев*  
Туннелизация при поясничных спондилодисцитах

---

## Сообщения

---

- 92 Информация учебного отдела Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии
- 94 Информация консультативного телефонного центра помощи в отказе от потребления табака
- 95 Правила для авторов

# Content

- 3** *D. Ganten*  
Science should take responsibility for improving health worldwide

---

## Public health and healthcare, history of medicine

---

- 8** *A. Mushkin*  
St. Petersburg Scientific Research Institute of Physiopulmonology as AOSpine Center
- 11** *V. Kulikov, O. Titova, O. Sukhovskaya, N. Kolpinskaya*  
Peculiarities of medical-psychological status high degree of nicotine dependence

---

## Phthisiatry

---

- 17** *P. Gavrilov, I. Baulin, O. Lukina*  
Standardized interpretation and control of identified single lung nodule by the Lung Imaging Reporting and Data System (Lung-RADS™)
- 28** *O. Komissarova, R. Abdullaev, A. Michaylovskiy*  
Diabetes mellitus as a risk factor for tuberculosis: pathophysiological aspects
- 35** *F. Guseinova, T. Vinogradova, N. Zabolotnykh, B. Ariel, D. Niaury, N. Yudintceva, M. Vitovskaya, P. Yablonskiy*  
The impact of cellular therapy with mesenchymal stem cells of bone marrow on reparation at experimental tuberculous sapingitis
- 45** *M. Pavlova, N. Sapozhnikova, L. Archakova, E. Ershova, I. Chernokhaeva, E. Istomina, O. Lushina, A. Kaduka*  
The effectiveness of treatment of drug-resistant pulmonary tuberculosis with the use of drugs of the third row

- 52** *S. Ivanova, M. Smirnova, L. Archakova*  
Personal adaptive capacity of patients with pulmonary tuberculosis

- 58** *F. Guseinova, T. Koltsova*  
Mistakes in diagnostic of genital tuberculosis in women with congenital anomalies of the uterus (description of clinical cases)

- 64** *D. Malamashin, O. Zubrii, V. Zhuravlev, A. Mushkin*  
Spondylitis caused by mycobacterium marinum in adolescent (case report with a 2-years post-op follow up)

---

## Pulmonology

---

- 71** *N. Bagisheva, M. Moiseeva, A. Mordyk, O. Ivanova, D. Sulim*  
Prognostic parameters of pathology diagnosis of bronchopulmonary system in elderly and senile patients
- 78** *Y. Zinchenko, B. Ariel, T. Stepanenko, V. Volchkov*  
Systemic sarcoidosis with blood vessel involvement and ANCA-associated vasculitis as a nosology: to the question of differential diagnostics (clinical case)

---

## Surgery, transplantology

---

- 84** *M. Narkulov, S. Pardayev, A. Karshiboyev, C. Meliboyev*  
Tunnelization in lumbar spondylodiscitis

---

## Messages

---

- 92** Information of educational department St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology
- 94** Information of the advisory telephone center help in refusal of tobacco consumption
- 95** Rules for authors

УДК 614.2

# Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии как центр AOSpine

**А.Ю. Мушкин**

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

## St. Petersburg Scientific Research Institute of Physiopulmonology as AOSpine Center

**A. Mushkin**

St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

© А.Ю. Мушкин, 2017 г.

### Резюме

С марта 2017 г. Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии получил статус AOSpine-центра и включен в список клиник, рекомендуемых европейским советом AOSpine для стажировок специалистов по патологии позвоночника. Миссией AOSpine-центров является непрерывное развитие образовательных и учебных программ, а также обмен опытом специалистов-вертебрологов, базирующихся в своей работе на принципах доказательной и пациент-ориентированной медицины. Всех, кто открыт для новой информации и овладения современными техническими решениями в диагностике, хирургическом и реабилитационном лечении пациентов с заболеваниями позвоночника, мы приглашаем к открытому сотрудничеству.

**Ключевые слова:** патология позвоночника, хирургия позвоночника, AOSpine, образование

### Summary

Since March 2017 Saint-Petersburg Research Institute of Phthisiopulmoology had received «AOSPINE Center» title and was included into the list of clinics which recommend by AOSPINE as educational and fellowship center for spinal specialists. The AOSPINE missions are continuous education and development of programs for spinal specialists who based in practical work on the principles of evidence-based and patient-oriented medicine. All colleagues who open to accept a new information and who meet with current technics in diagnosis, surgery and rehabilitation focused on spinal pathology we are glad to invite for collaboration

**Keywords:** spinal pathology, spinal surgery, AOSPINE, education

4 марта 2017 г. европейский совет AOSpine официально уведомил Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии о включении его в список спинальных центров, рекомендуемых для стажировок членов AOSpine.

**AOSpine** — одно из самостоятельных направлений, выделившееся около 15 лет назад в рамках международной ассоциации **AO-Foundation** (Ассоциации

по остеосинтезу), целью которого стало непрерывное усовершенствование образовательных и исследовательских программ, направленных на изучение патологии позвоночника, а также обмена опытом специалистов, занимающихся хирургическим лечением его заболеваний и повреждений.

Хирургическая вертебрология является одним из наиболее динамично развивающихся направлений

современной медицины. Позвоночник как основной орган осевого скелета неизбежно находится в сфере внимания разных специалистов — хирургов и ортопедов, травматологов и нейрохирургов, функциональных и лучевых диагностов, неврологов и реабилитологов. Именно поэтому любой, кто принимает решение направить свой опыт и знания на оказание помощи пациентам с заболеваниями и повреждениями позвоночника, должен быть хорошо ориентирован в современных трендах различных направлений клинической медицины.

Развитие имплантационных технологий, средств визуализации и операционного контроля в последние 10–15 лет привело к значительному расширению круга медицинских учреждений, в которых проводится хирургическое лечение больных с патологией позвоночника. Это сделало доступным для значительно большего числа пациентов получение квалифицированной помощи не только при рутинных, но и при редких и тяжелых заболеваниях позвоночника. В этих условиях все более значимым становится соответствие уровня оказываемой помощи современным требованиям, учитывающим и принципы доказательной медицины, и пациент-ориентированный подход при выборе оптимальной лечебной тактики.

Исторически Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Министерства здравоохранения Российской Федерации (СПб НИИФ) пользуется репутацией ведущего медицинского учреждения по хирургическому лечению ряда наиболее тяжелых заболеваний позвоночника — его хронических инфекционных поражений и их осложнений. Сегодня спектр патологии, при которой в СПб НИИФ оказывается помощь больным, значительно шире — это дегенеративные заболевания, травмы и их последствия, опухоли и врожденные пороки развития позвонков и спинного мозга. Наличие в структуре института двух отделений костно-суставного туберкулеза для взрослых (№ 6 и 7) и Клиники детской хирургии и ортопедии, в которых проходят лечение пациенты с вертебральной патологией, позволяет не только учесть возрастные особенности, но и обеспечить преемственность в ведении пациентов, анализе патологии, выборе методов лечения. В институте традиционно проводятся исследования по лучевой диагностике заболеваний позвоночника и двигательной реабилитации спинальных больных, регулярно выполняются диссертационные исследования. Только за последние годы их результаты были представлены на многочисленных ведущих спинальных форумах как в Российской Федерации, так и в других странах — Аргентине, Чехии, Турции, Эмирате Дубаи, Италии и др.



Титульный лист аккредитационной презентации и Официальное уведомление Европейского совета, подтверждающие присвоение СПб НИИФ статуса центра AOSpine

Именно поэтому решение **AOSpine** — ассоциации, объединяющей более 2 тысяч спинальных хирургов и около 6 тысяч врачей во всем мире — предоставить **ФГБУ СПб НИИФ** статус **Центра AOSpine («AOSpine Center»)** не только является знаковым, но и подтверждает соответствие высокого уровня работы клиник института методологическим и профессиональным требованиям ассоциации. Сегодня в Российской Федерации еще только два учреждения — Новосибирский НИИТО им. Я.Л. Цивьяна и РНЦ ВТО им. Г.А. Илизарова (г. Курган) — имеют подобный статус.

Основная миссия **центров AOSpine** — улучшение результатов лечения пациентов с патологией позвоночника на основе непрерывного образования и общения специалистов в данной области как одного из неотъемлемых компонентов непрерывного профессионального обучения. И поэтому мы приглашаем к



Сертификат СПб НИИФ — центра AOSpine

открытому сотрудничеству всех, кто готов к получению новой информации и овладению современными техническими решениями в диагностике, хирургическом и реабилитационном лечении пациентов с заболеваниями позвоночника.

**Центр AOSpine СПб НИИФ** готов и получать новые знания, и делиться ими. На наш взгляд, научные конгрессы и тематические конференции, обучение в ординатуре и аспирантуре, семинары и учебные курсы, публикации статей и их обсуждение, в том числе и на страницах журнала «Медицинский альянс», должны стать площадками для нашего общения и образования.

**«Знаний никогда не бывает слишком много».**

Поступила в редакцию 19.07.2017 г.

#### Сведения об авторе:

*Мушкин Александр Юрьевич* — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, координатор направления «Внелегочный туберкулез», руководитель клиники детской хирургии и ортопедии, программный руководитель AOSpine-центра Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 194064, Политехническая ул., д. 32; e-mail: aymushkin@mail.ru.

**МЕД** НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ  
**Альянс**

[www.med-alyans.ru](http://www.med-alyans.ru)

На официальном сайте журнала «Медицинский альянс»  
вы можете скачать архив всех номеров,  
направить в редакцию статью в режиме онлайн.



УДК 613.846

# Особенности медико-психологического статуса при высокой степени никотиновой зависимости

В.Д. Куликов<sup>1</sup>, О.Н. Титова<sup>1</sup>, О.А. Суховская<sup>1,2</sup>, Н.Д. Колпинская<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

## Peculiarities of medical-psychological status high degree of nicotine dependence

V. Kulikov<sup>1</sup>, O. Titova<sup>1</sup>, O. Sukhovskaya<sup>1,2</sup>, N. Kolpinskaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research Institution of Pulmonology at Pavlov First St. Petersburg State Medical University

<sup>2</sup> St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

© Коллектив авторов, 2017 г.

### Резюме

В статье рассматриваются особенности медико-психологического статуса мужчин и женщин при высокой степени никотиновой зависимости. Обследованы 148 курящих с высокой степенью никотиновой зависимости в возрасте от 25 до 74 лет (68 женщин и 80 мужчин). Критерии исключения: психические заболевания и расстройства, алкогольная, наркотическая зависимости. Установлено, что мужчины в среднем на 3 года раньше начинали курить, они значительно больше выкуривали в день сигарет; имели более низкую мотивацию к отказу от курения, чем женщины. У курящих мужчин и женщин с высокой степенью никотиновой зависимости достоверно чаще отмечался сниженный уровень личностного адаптационного потенциала; у них не регистрировался высокий уровень показателей поведенческой регуляции и личностного адаптационного потенциала. Рекомендовано обязательное включение психотерапевтических и психологических мероприятий в оказание помощи при отказе от курения при высокой степени никотиновой зависимости вне зависимости от гендерных различий как в период активного лечения, так и в период реабилитации для предотвращения рецидивов табакокурения.

**Ключевые слова:** медико-психологический статус, никотиновая зависимость, отказ от табакокурения, когнитивно-поведенческая терапия

### Summary

The article considers the peculiarities of the medical and psychological status of tobacco dependence in men and women with a high degree of nicotine dependence. 148 smoking patients with a high degree of nicotine dependence aged from 25 to 74 years (68 women and 80 men) were examined. Exclusion criteria: mental illness and disorders, alcohol, drug dependence. It was found that men, on average, started smoking three years earlier than women and they smoked significantly more cigarettes per day; had a lower motivation to quit smoking than women. Smoking men and women with a high degree of nicotine dependence had significantly reduced the level of personal adaptive capacity; they had not a high level of indicators of behavioral regulation and personal adaptive capacity. It is necessary to include the inclusion of psychotherapeutic and psychological measures in the provision of assistance in quitting smoking with a high degree of nicotine dependence to all persons regardless of gender differences, both during active treatment and during rehabilitation to prevent relapse of tobacco smoking.

**Keywords:** medico-psychological status, nicotine dependence, smoking cessation, cognitive-behavioral therapy

## Введение

В работах ряда авторов в отношении гендерных различий в табачной зависимости (ТЗ) отмечается, что мужчины курят больше, чтобы получить наркотический эффект при потреблении табака, в то время как у женщин цель курения — отвлечься, улучшить плохое настроение; мужчины быстрее привыкают к курению, у них быстрее формируется никотиновая зависимость (НЗ), чем у женщин [1, 2]. Отмечалось, что инициация курения женщин, часто начинающаяся в подростковом возрасте, в значительной мере зависит от курения родителей и окружения [1, 3–5] и необходимо учитывать социальные аспекты и поведенческие факторы при разработке эффективных мер отказа от курения, особенно при беременности [1, 6–8]. Среди курильщиков, предпринимающих попытку отказа от курения, женщины могут иметь больше трудностей, чем мужчины, по крайней мере, в течение первого месяца самостоятельного (без лекарственной терапии) отказа.

Учитывая данные литературы о роли когнитивно-поведенческой терапии в лечении НЗ [9–12], представляется актуальным обоснование необходимости обязательного включения психотерапевтических и психологических мероприятий в оказание помощи при отказе от табакокурения (ТК) при высокой степени НЗ.

**Цель исследования:** изучить особенности медико-психологического статуса курящих с высокой степенью никотиновой зависимости и обосновать необходимость проведения для них когнитивно-поведенческой терапии.

## Материалы и методы исследования

Обследованы 148 курящих с высокой степенью НЗ (НЗ >5 по тесту Фагерстрема) в возрасте от 25 до 74 лет (далее по тексту: курящих, мужчин, женщин, соответственно), из них 68 женщин и 80 мужчин (средний возраст  $44,4 \pm 1,1$  года, без значимых различий по возрасту между мужчинами и женщинами). Критерии исключения: психические заболевания и расстройства, алкогольная, наркотическая зависимости. Исследование проводилось при обращении за медицинской помощью для отказа от ТК и через 30 дней после группового информационного занятия и индивидуального консультирования. Исследование включало определение степени НЗ по тесту Фагерстрема, мотивации к отказу от курения (анкета В.Ф. Левшина), мотивации к курению (анкета Хорна), медико-социальных факторов, личностного адаптационного потенциала (МЛО «Адаптивность»), включающего личностный адаптационный потенциал (ЛАП), поведенческую регуляцию (ПР), коммуникативный потенциал (КП) и моральную

нормативность (МН). Статистическая обработка проведена с использованием программы SPSS.

## Результаты и их обсуждение

Характеристика групп по показателям статуса курения представлена в табл. 1. Степень НЗ по группе в целом составляла  $6,8 \pm 0,1$  балла:  $6,9 \pm 0,2$  у мужчин и  $6,7 \pm 0,2$  у женщин (значимо не различались ни по средним значениям, ни по дисперсиям). При этом курящие с высокой степенью НЗ выкуривали в среднем 23,7 сигареты в день (от 10 до 60 сигарет в день): женщины курили в среднем  $21,4 \pm 0,9$ , а мужчины —  $25,6 \pm 1,2$  сигареты в сутки (показатели значимо различались как по средним значениям, так и по дисперсии,  $p < 0,05$ ), то есть мужчины курили значимо больше и со значимо большим разбросом значений показателя «число выкуриваемых в день сигарет».

Длительность ТК в целом по группе была высокая —  $26,3 \pm 1,1$  года, без значимых различий по возрасту между мужчинами и женщинами. Однако средний возраст начала курения значимо различался у мужчин ( $16,3 \pm 0,8$ ) и женщин ( $19,8 \pm 0,8$ ). Мужчины в среднем на 3 года раньше начинали курить — фактически в период полового созревания, а женщины начинали курить после завершения полового созревания и, таким образом, для них начало курения было связано не с гормональной перестройкой организма, а с некими внешними факторами. Большинство курящих отмечали важность первой сигареты из числа выкуриваемых сигарет в течение дня (55% мужчин и 55% женщин). При этом отказаться от первой сигареты, а не от последующей было труднее большинству мужчин и женщин (75 и 71% соответственно). Достоверно ( $p < 0,05$  по критерию Пирсона) различались для мужчин и женщин ответы на вопрос «Курите ли Вы, когда больны?»: «Да» ответили 90% женщин и только 78% мужчин.

Таким образом, подтверждается ранее отмечаемое многими исследователями положение о том, что формирование высокой степени НЗ у мужчин и женщин определяется не только количеством никотина, поступающего в организм курильщика, но и гендерными особенностями его физиологического воздействия на нервную систему, в первую очередь центральную, что подтверждается данными нейрофизиологических исследований с применением компьютерной томографии [2, 13, 14]. В этих исследованиях показано, что сроки дофаминергических ответов на курение сигарет различались между мужчинами и женщинами: мужчины реагировали последовательно и быстро в вентральном стриатуме (*ventral striatum*), в то время как женщины реагировали быстрее в дорсальном стриатуме (*dorsal striatum*), ответственном за процесс формирования привычки.

## Характеристика групп и анализ значимости различий показателей табачной зависимости

Показатель	Курящие мужчины (n=80), (НЗ >5), Ср.±0ш.Ср.	Курящие женщины (n=68), (НЗ >5), Ср.±0ш.Ср.	Значимость различий по критерию равенства дисперсий Ливиня	Значимость различий по t-критерию равенства средних
Количество выкуриваемых в день сигарет, шт.	25,6±1,2	21,4±0,9	p<0,05*	p<0,05*
Длительность ТК, годы	27,2±1,5	25,3±1,6		
Возраст начала ТК, годы	16,3±0,8	19,8±0,8		p<0,05*
НЗ, баллы	6,9±0,2	6,7±0,2		
Фактор «Стимулирующий эффект курения»	8,4±0,4	7,4±0,5	0,08	0,13
Фактор «Манипулирование сигаретой»	7,7±0,4	7,8±0,5		
Фактор «Расслабляющий эффект курения»	9,8±0,3	9,3±0,4	0,2	0,3
Фактор «Поддержка при нервном напряжении»	11,4±0,4	12,7±0,4		0,1
Фактор «Привычка»	8,5±0,4	7,8±0,5	0,1	0,3
Фактор «Табачная зависимость»	11,3±0,3	11,1±0,4	p<0,05*	

\* Различия достоверны.

Среди психологических факторов, связанных с ТК, по анкете «Мотивация курения» (анкета Хорна) значимых различий между мужчинами и женщинами, имеющими высокую степень НЗ, отмечено не было. Так, «Стимулирующий эффект курения» у мужчин составил 8,4±0,4 балла, а у женщин — 7,4±0,5 при уровне значимости по средним значениям — 0,13 и по дисперсиям — 0,08.

Для всех курящих с НЗ больше 5 оценена мотивация к отказу от ТК в баллах. В среднем она составила 5,8±0,2 балла и различалась у мужчин (5,5±0,33) и женщин (6,1±0,2) по дисперсии с достаточно высоким уровнем достоверности — 0,006 и более низким уровнем достоверности для средних значений — 0,1. Таким образом, у мужчин отмечалась, как правило, более низкая мотивация к отказу от ТК, чем у женщин, при этом значения мотивации к отказу от ТК у них варьировали больше (среди них чаще встречались лица с низкой и очень высокой мотивацией к отказу от ТК).

При отказе от ТК выраженность синдрома отмены была в среднем по группе одинаково высокая — 79% (78% мужчин и 80% женщин отметили, что им было трудно отказаться от ТК, они отмечали сильную выраженность синдрома отмены). Наличие курящего окружения также было высоким по группе — 76% (у мужчин — 75% и у женщин — 77%).

При лечении пациентов должны учитываться их функциональные и адаптационные возможности. Для их оценки проведен анализ значимости различий по

казателей медико-социальных факторов по многофакторному личностному опроснику «Адаптивность» [15].

Интерпретация значений шкал опросника «Адаптивность» проводилась в соответствии с критериями, описанными в методике А.Г. Маклакова (табл. 2).

В соответствии с этими критериями у курящих средние показатели поведенческой регуляции (ПР) и личностного адаптационного потенциала (ЛАП) соответствовали низкому уровню и значимо не различались у мужчин и женщин ни по средним значениям, ни по дисперсии (табл. 3). Коммуникативный потенциал (КП) значимо не различался у мужчин и женщин по среднему уровню, а моральная нормативность (МН) у мужчин была выше, чем у женщин (p<0,05) и соответствовала низким значениям этого показателя (см. табл. 3). Низкие значения МН свидетельствуют о таких особенностях эмоционально-волевой сферы, как настойчивость, организованность — безответственность, неорганизованность и регуляция социального поведения (принятие или игнорирование общепринятых моральных правил и норм).

Снижение ПР и ЛАП свидетельствует о низкой нервно-психической устойчивости, о сложностях при изменении окружающей обстановки у большинства курящих людей, то есть курящие могут испытывать большие затруднения при переходе от курительного поведения к некурящему образу жизни и стресс, который они при этом испытывают, может влиять и на ухудшения состояния из здоровья [15]. Именно

## Интерпретация шкал МЛО «Адаптивность» в зависимости от расчетных баллов

Категории значений	Стены	ПР, баллы	КП, баллы	МН, баллы	ЛАП, баллы
Низкие	1	46 и более	27–31	18 и более	61 и более
	2	38–45	22–26	15–17	51–60
	3	30–37	17–21	12–14	40–50
Средние	4	22–29	13–16	10–11	33–39
	5	16–21	10–12	7–9	28–32
	6	13–15	7–9	5–6	22–27
Высокие	7	9–12	5–6	3–4	16–21
	8	6–8	3–4	2–3	11–15
	9	4–5	1–2	1–2	6–10
	10	0–3	0–1	0–1	1–5

Таблица 3

## Анализ значимости различий показателей медико-социальных факторов МЛО «Адаптивность»

Показатель	Пол	Среднее	Стандартная ошибка среднего	Значимость различий по критерию равенства дисперсий Ливиня	Значимость различий по t-критерию равенства средних
Поведенческая регуляция	Мужской	34,513	1,8286	0,060	0,535
	Женский	35,985	1,4296	–	–
Коммуникативный потенциал	Мужской	15,128	0,5679	0,993	0,191
	Женский	14,059	0,5791	–	–
Моральная нормативность	Мужской	11,526	0,8101	0,228	0,011*
	Женский	9,118	0,3716	–	–
Личностный адаптационный потенциал	Мужской	60,462	2,4721	0,098	0,691
	Женский	59,176	1,9644	–	–

\* Различия достоверны.

поэтому курящие нуждаются в оказании помощи в отказе от курения для обучения поведенческим методикам снятия стресса и методам самопомощи при возникновении желания курить.

Анализ частоты различных уровней показателей ЛАП показал, что низкий уровень ПР встречался в 62% случаев у курящих: в 54% случаев у мужчин и в 72% случаев у женщин с достоверными различиями между ними ( $p < 0,05$ ). Низкий уровень КП отмечался у 35% (36% у мужчин и 32% у женщин,  $p > 0,05$ ), высокий уровень КП определялся в 1,4% случаев у курящих:

в 1,3% — у мужчин и в 1,5% у женщин ( $p > 0,05$ ). Низкие показатели МН определялись в 30% случаев: 38% у мужчин и 31% у женщин ( $p > 0,05$ ) соответственно. Высокий уровень МН определялся у курящих в 2,7% случаев: 1,3% у мужчин и 4,4% у женщин ( $p < 0,05$ ).

Значения интегрального показателя ЛАП коррелировали с уровнем ПР: низкий уровень определялся в 88% в группе всех курящих: в 86% случаев у мужчин и 90% у женщин ( $p > 0,05$ ). Высокий уровень определялся у курящих в 1,4% случаев: в 2,6% у мужчин и отсутствовал у женщин.

Таким образом, при высокой степени никотиновой зависимости достоверные различия между мужчинами и женщинами отмечались по частоте сниженных уровней ПР, КП и ЛАП. Сниженный уровень ЛАП свидетельствует о выраженной склонности большинства курящих к нервно-психическим срывам, к отсутствию адекватной самооценки, беспокойству и раздражительности, к острой эмоциональной реакции на стресс, особенно это относится к женщинам. В ряде ранее проведенных исследований [1, 9, 11] также было показано, что для курящих женщин более, чем для мужчин, характерны состояния тревоги и депрессии.

По этой причине в помощь курящим при отказе от ТК необходимо включать поддержку и обучение методам самопомощи при волнениях и стрессе. Обращает на себя внимание, что в целом у женщин достоверно чаще встречались низкие уровни поведенческой регуляции и адаптационных возможностей. При этом в обследованных группах не было значений выше 70 баллов по шкале достоверности, то есть полученные результаты анкетирования в соответствии с рекомендациями разработчиков опросника могут быть использованы при анализе данных.

Отсутствие значимых различий в психологических факторах курения показывает, что и мужчинам, и женщинам при высокой степени НЗ в равной степени необходима когнитивно-поведенческая терапия и лекарственная терапия НЗ, которая носит универсальный характер [3, 13].

Вопрос о гендерных различиях в подборе средств лекарственной терапии в данном исследовании не изучался, однако из данных литературы [12, 13] известно, что для женщин и мужчин эффективна и может быть применена и никотинозаместительная терапия, и агонисты и антагонисты ацетилхолиновых рецепторов.

Современные методики лечения НЗ с комбинированным применением когнитивно-поведенческой терапии и фармацевтических средств достаточно эффективны [3, 9, 14], однако длительность ремиссии НЗ у пролеченных пациентов оказывается разной, и большинство из них возвращается к ТК. Связано это с

тем, что устойчивая ремиссия при НЗ наступает только через год после отказа от ТК и, как правило, при смене прежнего образа жизни, включающей отказ от потребления алкоголя, исключение пассивного ТК, приобщение к занятиям физкультурой и спортом. Таким образом, профилактику рецидивов ТК должен обеспечивать длительный процесс медико-социальной реабилитации, направленный на устранение, прежде всего, психологической и социальной зависимости от ТК и формирование здорового образа жизни, что особенно актуально для женщин [12].

Существующие подходы к лечению ТЗ не рассматривают период реабилитации как составную часть периода лечения ТЗ, а этот период для полного излечения ТЗ может длиться от года до трех лет. Для отказавшихся от ТК в период ремиссии когнитивно-поведенческая терапия и психологическая поддержка не проводятся, и это способствует возникновению большого числа рецидивов ТК [12].

## Выводы

1. При изучении статуса курения лиц с никотиновой зависимостью высокой степени было установлено, что мужчины в среднем на 3 года раньше начинали курить, выкуривали большее число сигарет в день; имели, как правило, более низкую мотивацию к отказу от ТК, чем женщины.
2. У курящих мужчин и женщин с высокой степенью никотиновой зависимости достоверно чаще отмечался сниженный уровень личностного адаптационного потенциала; у них не регистрировался высокий уровень показателей поведенческой регуляции и личностного адаптационного потенциала.
3. Необходимо обязательное включение проведения психотерапевтических и психологических мероприятий в оказание помощи при отказе от курения при высокой степени НЗ всем лицам вне зависимости от гендерных различий как в период активного лечения, так и в период реабилитации для предотвращения рецидивов ТК.

## Список литературы

1. Суховская О.А., Лаврова О.В., Шаповалова Е.А. и др. Социальные аспекты табакокурения женщин // Журнал акушерства и женских болезней. 2011. Т. LX, № 2. С. 115–120. *Sukhovskaya O.A., Lavrova O.V., Shapovalova E.A. et al. Social'nye aspekty tabakokureniya zhenshchin // Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej. 2011. T. LX, N 2. S. 115–120.*
2. Cosgrove K.P., Shuo Wang, Su-Jin Kim et al. Sex Differences in the Brain's Dopamine Signature of Cigarette Smoking // *J. Neurosci.* 2014. Vol. 34. N 50. P. 16851–16855. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3661-14.2014.
3. Титова О.Н., Куликов В.Д., Суховская О.А. Пассивное курение и болезни органов дыхания // Медицинский альянс. 2016. № 3. С. 73–77. *Titova O.N., Kulikov V.D., Sukhovskaya O.A. Passivnoe kurenie i bolezni organov dyhaniya // Medicinskij al'jans. 2016. N 3. S. 73–77.*
4. Shpiegel S., Sussman S., Sherman S.E., Shahawy O. Smoking Behaviors Among Adolescents in Foster Care: A Gender-Based Analysis // *Subst Use Misuse.* 2017. N 3. P. 1–9. doi: 10.1080/10826084.2017.1285315.

5. *Sylvestre M.P., Wellman R.J., O'Loughlin E.K. et al.* Gender differences in risk factors for cigarette smoking initiation in childhood // *Addict Behav.* 2017. Vol. 72. P. 144–150. doi: 10.1016/j.addbeh.2017.04.004.
6. *Carpenter M.J., Saladin M.E., LaRowe S.D. et al.* Craving, cue reactivity, and stimulus control among early-stage young smokers: effects of smoking intensity and gender // *Nicotine Tob. Res.* 2014. Vol. 16. P. 208–215. doi: 10.1093/ntr/ntt147.
7. *Muscatello M.R., Scimeca G., Lorusso S. et al.* An Investigation of Heavy and Moderate Smokers // *Subst. Use Misuse.* 2017. Vol. 52, N 5. P. 587–593. doi: 10.1080/10826084.2016.1245343.
8. *Smith P.H., Kasza K.A., Hyland A. et al.* Gender differences in medication use and cigarette smoking cessation: results from the International Tobacco Control Four Country Survey // *Nicotine Tob. Res.* 2015. N 17. P. 463–472. doi: 10.1093/ntr/ntu212.
9. *Куликов В.Д., Титова О.Н., Суховская О.А., Козырев А.Г.* Анализ эффективности отказа от курения больных с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от наличия депрессивных симптомов // *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях.* 2013. № 2. С. 18–21. *Kulikov V.D., Titova O.N., Sukhovskaya O.A., Kozirev A.G.* Analiz ehffektivnosti otkaza ot kureniya bol'nyh s hronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkih v zavisimosti ot nalichiya depressivnyh simptomov // *Mediko-biologicheskie i social'no-psihologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychajnyh situacijah.* 2013. N 2. S. 18–21.
10. *Суховская О.А., Смирнова М.А.* Сочетанное применение никотинсодержащей жевательной резинки и когнитивно-поведенческой терапии при отказе от табакокурения // *Профилактическая медицина.* 2015. № 5. С. 70–75. *Sukhovskaya O.A., Smirnova M.A.* Sochetannoe primenenie nikotinsoderzhashchej zhevatel'noj rezinki i kognitivno-povedencheskoj terapii pri otkaze ot tabakokureniya // *Profilakticheskaja medicina.* 2015. N 5. S. 70–75.
11. *Суховская О.А., Смирнова М.А.* Совместное применение варениклина и когнитивно-поведенческой терапии методом телефонного консультирования при оказании помощи в отказе от табакокурения // *Медицинский совет.* 2015. № 11. С. 110–112. *Sukhovskaya O.A., Smirnova M.A.* Sovmestnoe primenenie nikotinsoderzhashchej zhevatel'noj rezinki i kognitivno-povedencheskoj terapii pri otkaze ot tabakokureniya // *Medicinskij совет.* 2015. N 11. S. 110–112.
12. *Титова О.Н., Куликов В.Д., Суховская О.А.* Медико-социальные проблемы реабилитации никотинозависимых // *Здоровье населения и среда обитания.* 2016. Т. 7, № 280. С. 4–7. *Titova O.N., Kulikov V.D., Sukhovskaya O.A.* Mediko-social'nye problemy reabilitacii nikotinozavisimyh // *Zdorov'e naselenija i sreda obitanija.* 2016. T. 7, N 280. S. 4–7.
13. *Beltz A.M., Berenbaum S.A., Wilson S.J.* Sex differences in resting state brain function of cigarette smokers and links to nicotine dependence // *Exp. Clin. Psychopharmacol.* 2015. Vol. 23. N 4. S. 247–254. doi: 10.1037/pha0000033.
14. *Cosgrove K.P., Esterlis I., Sandiego C. et al.* Imaging Tobacco Smoking with PET and SPECT // *Curr. Top Behav. Neurosci.* 2015. Vol. 24. P. 1–17. doi: 10.1007/978-3-319-13482-6\_1.
15. Многоуровневый личностный опросник «Адаптивность» (МЛО-АМ) А.Г. Маклакова и С.В. Чермянина. Практическая психодиагностика. Методики и тесты: учебное пособие / под ред. Д.Я. Райгородского. Самара: Издательский Дом «БАХРАХ-М», 2006. 672 с. *Mnogourovnevyy lichnostnyj oprosnik «Adaptivnost'» (MLO-AM) A.G. Maklakova i S.V. Chermjanina.* Prakticheskaja psikhodiagnostika. Metodiki i testy. Uchebnoe posobie / pod red. D.Ya. Raigorodskogo. Samara: Izdatel'skij Dom «BAKhRAKh-M», 2006. 672 s.

Поступила в редакцию 10.04.2017 г.

### Сведения об авторах:

*Куликов Валерий Дмитриевич* — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела экологической и социальной пульмонологии НИИ пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, корп. 44; e-mail: vdkulikov@mail.ru;

*Титова Ольга Николаевна* — доктор медицинских наук, директор НИИ пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, корп. 44; e-mail: pulmorg@mail.ru;

*Суховская Ольга Анатольевна* — доктор биологических наук, руководитель отдела экологической и социальной пульмонологии НИИ пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, корп. 44; руководитель центра Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: olga.sukhovskaia@mail.ru;

*Колпинская Наталия Дмитриевна* — младший научный сотрудник отдела экологической и социальной пульмонологии НИИ пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, корп. 44; e-mail: pulmorg@mail.ru.

УДК 616.24-073

# Стандартизованная интерпретация и контроль выявленных одиночных образований в легких по системе Lung Imaging Reporting and Data System (Lung-RADS™)

П.В. Гаврилов<sup>1,2</sup>, И.А. Баулин<sup>1</sup>, О.В. Лукина<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет

<sup>3</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

## Standardized interpretation and control of identified single lung nodule by the Lung Imaging Reporting and Data System (Lung-RADS™)

P. Gavrillov<sup>1,2</sup>, I. Baulin<sup>1</sup>, O. Lukina<sup>3</sup>

<sup>1</sup> St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

<sup>2</sup> St. Petersburg State University

<sup>3</sup> Pavlov First St. Petersburg State Medical University

© Коллектив авторов, 2017 г.

### Резюме

В данной статье представлен алгоритм оценки одиночных очаговых образований в легких, разработанный Американским радиологическим обществом Lung Imaging Reporting and Data System (Lung-RADS™). Эта система является инструментом для обеспечения качества стандартизации и интерпретации данных КТ и облегчения мониторинга результатов в различных медицинских учреждениях. Данная система — составная часть множества стандартов, посвященных трактовке лучевых изображений (BI-RADS, CAD-RADS, LI-RADS и др.). Эти стандарты описания — необходимый инструмент, который помогает врачам лучевой диагностики и клиницистам понять друг друга.

**Ключевые слова:** очаги в легких, компьютерная томография (КТ), Lung-RADS, стандарт описания

### Summary

This paper presents an algorithm for the evaluation of single focal lesions in the lungs developed by the American Radiological Society Lung Imaging Reporting and Data System (Lung-RADS™). This system is a tool for ensuring the quality of standardization and interpretation of CT data and facilitating the monitoring of results in various medical institutions. This system is an integral part of a set of standards dedicated to the interpretation of ray images (BI-RADS, CAD-RADS, LI-RADS, etc.). These standards are a necessary tool that helps radiologists and clinicians to understand each other.

**Keywords:** nodules in the lungs, computed tomography (CT), Lung-RADS, standard of interpretation

## Введение

Важнейшей задачей, стоящей перед лучевым диагностом и, более того, венчающей всю его работу, является написание протокола исследования, отражающего анализ изображений, и формулирование заключения. При этом анализ не просто должен быть достоверным и понятным, но и опираться на общепринятые суждения, однозначно трактуемые и принимаемые другими коллегами — специалистами по лучевой диагностике, клиницистами, независимо от того, где они работают: в одном учреждении, в другом городе, стране, на другом континенте. Крайне важной является достоверность заключения, опирающегося на общепринятую критериальную базу [1].

Очаги в легких являются распространенной находкой у пациентов при скрининговых исследованиях, особенно в популяции высокого риска развития рака легкого, при этом, по различным данным, по меньшей мере у 8–51% обследованных выявляется по крайней мере один очаг [2–4]. По результатам дальнейшего скрининга, биопсии или же оперативного вмешательства 95% очагов, обнаруженных при скрининге, оказываются доброкачественными [2, 5, 6].

Таким образом, в задачи лучевой диагностики на современном этапе ее развития должно входить не только выявление наличия очагов в легких, но и определение потенциальной злокачественности находок, их количественная и качественная характеристика, стандартизация интервалов между контрольными сканированиями. Применение современных стандартизированных алгоритмов позволяет повысить качество медицинской помощи и снизить количество ненужных повторных исследований, регламентируя их четкими критериями [7].

## Определения

Синдром округлого образования (круглой тени, очага) — традиционное определение для группы различной анатомической основы, шаровидных, овоидных, неправильной шаровидной или овоидной формы объемных образований, различной анатомической основы.

При этом следует отметить, что существуют некоторые расхождения в трактовке понятия очагового образования в классической отечественной и зарубежной литературе.

*Российская Федерация:*

- очаг в легких определяется как локальный участок уплотнения легочной ткани округлой или близкой к ней формы диаметром до 1 см;

- при размерах более чем 1 см это принято описывать как инфильтрат, фокус или образование.

*Международное определение:*

- одиночный очаг в легких определяется как локальный участок уплотнения легочной ткани округлой или близкой к ней формы диаметром до 3 см (nodule);
- при размерах более чем 3 см это образование (mass).

Разница в определениях объясняется тем, что в РФ за основу была взята фтизиатрическая классификация (туберкулезный очаг до 1,0 см), а за рубежом — онкологическая (стадия T1 опухолевого роста).

Lung Imaging Reporting and Data System (Lung-RADS™) разработана Американским радиологическим обществом как система описания, обработки и стандартизации данных компьютерной томографии органов грудной полости, при обнаружении единичных очаговых образований. Эта система является инструментом для обеспечения качества скрининга рака легких, стандартизации и интерпретации данных КТ и облегчения мониторинга результатов в различных медицинских учреждениях. Принятая в настоящее время версия 1.0 (Lung-RADS™) содержит категории оценки и рекомендации по ее использованию.

## Компьютерно-томографические характеристики одиночных очагов и фокусов в легких

Компьютерная томография позволяет оценить множество параметров при выявлении одиночного очага или образования в легких. К таким параметрам относятся: локализация (сегмент легкого); размеры (см, мм, мм<sup>3</sup>); форма (округлая, овальная, полуокруглая, вытянутая); тип округлого образования (образования солидного типа, частично солидного типа и по типу «матового» стекла); плотностные характеристики (HU); контуры (по форме — ровные, неровные, полициклические и по четкости — четкие, нечеткие); структура (однородная, зоны распада, плотные включения); состояние окружающей легочной ткани (легочная ткань интактна, очаговые образования, рубцовые изменения, зона лимфангита, симптомы «дорожки» к корню и плевре), васкуляризация (характер накопления контрастирующего вещества).

Для оценки типа образования по системе Lung-RADS™ как наиболее значимые параметры используются размеры, тип очага, его структура и контуры [8].

Размер выявляемого очагового образования является одним из важнейших факторов при его дальнейшей трактовке. Так, в результате исследования



Swensen и соавт. [9], из 2038 узлов с размером менее 4 мм не оказалось ни одного злокачественного, и только 1% злокачественных новообразований был найден у пациентов с размером очага от 4 до 7 мм. Риск злокачественности повышается до 15% при выявлении очагов с размером от 8 до 20 мм и резко увеличивается до 75% при выявлении очага более 20 мм. Соответственно, вывод из результатов данного исследования следующий: чем меньше узел в размерах, тем больше вероятность, что процесс доброкачественный. Более чем 2000 узлов размером в диаметре менее 4 мм оказались доброкачественными, и среди них не было выявлено ни одного злокачественного. При выявлении изменений более 3 см в диаметре они рассматриваются как злокачественные образования, пока не будет доказано обратное.

Также Lung-RADS™ четко регламентирует правила измерения и критерии роста очагов (округлых образований):

- измерения размера проводятся в легочном окне, средний диаметр округляется до ближайшего целого числа; для круглых очагов достаточно измерения только диаметра;
- при наличии множественных очагов для скрининга необходимо выделить основные очаги с определением их категории и впоследствии определять их изменения при контрольных сканированиях;
- рост: увеличением размера очага принято считать его увеличение на 1,5 мм и более.

Другим принципиальным фактором при оценке очагового образования является его тип.

По плотностным характеристикам в настоящее время все образования делятся на три типа (рис. 1):

- 1) солидные очаги (solid lung nodule);
- 2) субсолидные очаги (частично солидные очаги, part-solid lung nodule, subsolid nodule);
- 3) очаги плотностью по типу матового стекла (ground glass nodule).

Солидные очаги — очаговые образования с плотностными характеристиками, близкими к характеристикам мягких тканей (30–80 HU). Морфологическая основа солидных образований крайне разнообразна (новообразования, злокачественные и доброкачественные, воспаление, гранулемы и т.д.). Солидный тип может встречаться практически при любом патологическом процессе в легком (рис. 2).

Субсолидный очаг — очаговое образование с плотными центральными отделами и умеренным повышением плотности легочной ткани в периферических отделах (рис. 3). Морфологической основой при злокачественных образованиях является инвазия за счет поверхностного роста, при воспалительных — интерстициальное воспаление. Наиболее часто

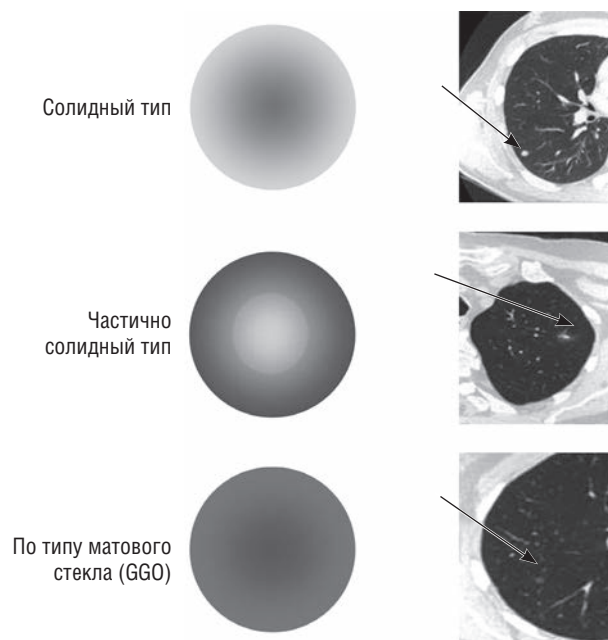


Рис. 1. Типы очагов в легких (по плотностным характеристикам)

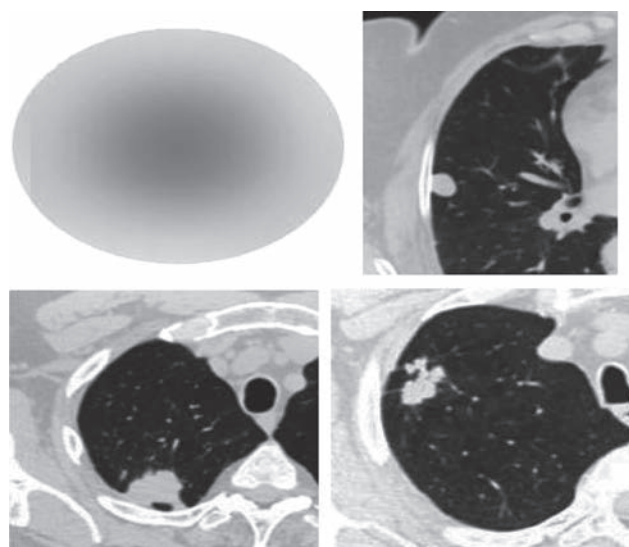


Рис. 2. Солидный очаг в легком

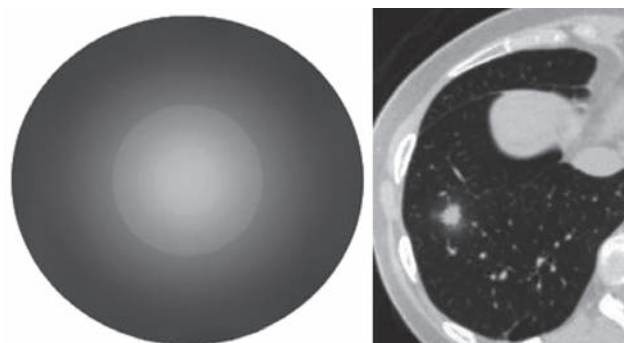


Рис. 3. Субсолидный очаг в легком

субсолидные образования встречаются при аденокарциномах легких, но такой тип образований также характерен и для неспецифических воспалительных процессов, вызванных атипичным возбудителем (микоплазменная, хламидийная пневмония) и грибковой инфекцией.

Очаг плотностью по типу «матового стекла» — очаговое образование с умеренным повышением плотности легочной ткани, на фоне которого видны элементы легочного рисунка (рис. 4). Морфологической основой его наиболее часто является утолщение межальвеолярных перегородок. Дифференциальная диагностика при выявлении такого типа очага проводится между высококодифференцированной аденокарциномой, неспецифическим воспалительным процессом, вызванным атипичным возбудителем (микоплазменная, хламидийная пневмония), атипичной аденоматозной гиперплазией, поствоспалительными изменениями и локальным респираторным бронхолитом.

Принципиальным в разделении всех образований на три типа является риск злокачественности процесса при различных типах периферических образований в легких. Так, при образованиях солидного типа по данным литературы он составляет не более 7%, при частично солидных он наибольший — 63% и при образованиях по типу «матового стекла» риск злокачественности составляет 18% [10].

Также частично-солидные образования отличаются более быстрым ростом и требуют большей частоты наблюдений, а образования по типу «матового стекла» требуют более длительного наблюдения, чем солидные и субсолидные очаги, при этом частота наблюдений может быть реже [11–13].

Следующим признаком, значимо влияющим на категорию образования по системе Lung-RADS™, явля-

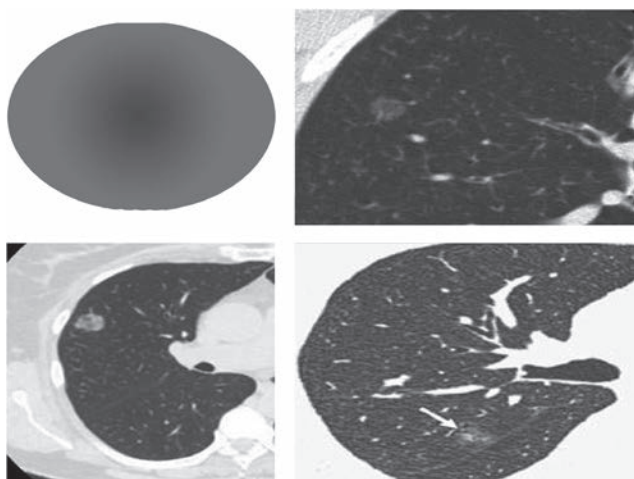


Рис. 4. Очаг плотностью по типу «матового стекла»

ются структурные изменения (кальцинация, жировые включения) и контуры очагов (образований).

Выделяют 6 типов кальцинации в образованиях:

- 1) тотальная кальцинация очага (рис. 5);
- 2) центральные участки кальцинации;
- 3) кальцинаты по типу «попкорна» (рис. 6);
- 4) кальцинация в виде концентрических кругов (рис. 7);
- 5) крупная эксцентрично расположенная (глыбчатая) кальцинация в округлом образовании в легком (рис. 8);
- 6) аморфная кальцинация.

К признакам доброкачественности процесса относятся: тотальная кальцинация очага, центральные участки кальцинации, кальцинаты по типу «попкорна», кальцинация в виде концентрических кругов.

Сложности в дифференциальной диагностике кальцинированных очагов вызывают метастазы остеогенной саркомы, метастатические очаги железистого рака толстой кишки и яичников после химиотерапии и легочные карциноиды.

Следует помнить, что отдельные виды кальцинации не являются 100% признаком доброкачественно-

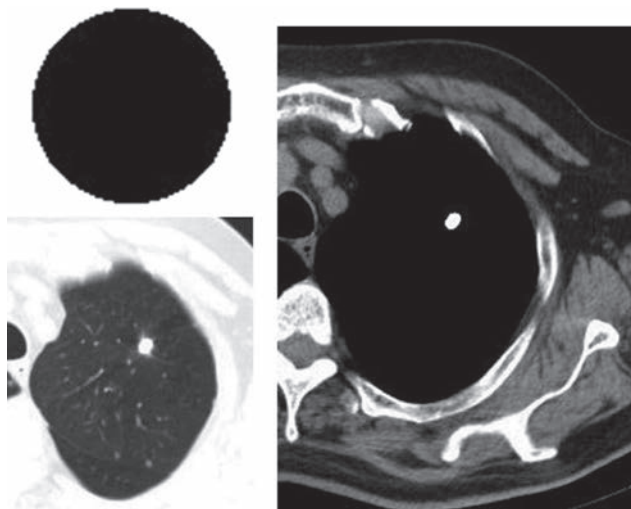


Рис. 5. Тотальная кальцинация очага в легких

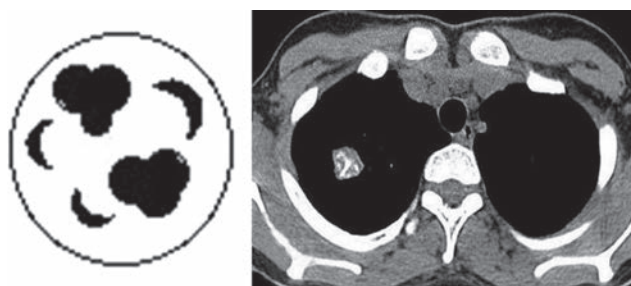


Рис. 6. Кальцинаты по типу «попкорна»

сти процесса и могут встречаться при злокачественных процессах. К ним относятся:

- крупная эксцентрично расположенная (глубчатая) кальцинация в округлом образовании в легком (рис. 9);
- кальцинация аморфного типа (рис. 10).

Включения жировой плотности в округлом образовании (рис. 11) (включения в структуре образования с плотностью, близкой к жировой [от  $-40$  до  $-120-100$  HU]) наиболее часто встречаются в доброкачественных образованиях (гамартомы, гамартохондромы, липомы). Также включения жировой плотности визуализируются в первичных липомах легких, в метастазах липосарком и железистых опухолей почек.

Основными КТ-признаками злокачественности процесса являются: наличие спикул — «корона злокачественности»; очаги плотностью по типу «матового

стекла», увеличившиеся в размерах в два раза за один год; а также увеличенные регионарные лимфатические узлы.

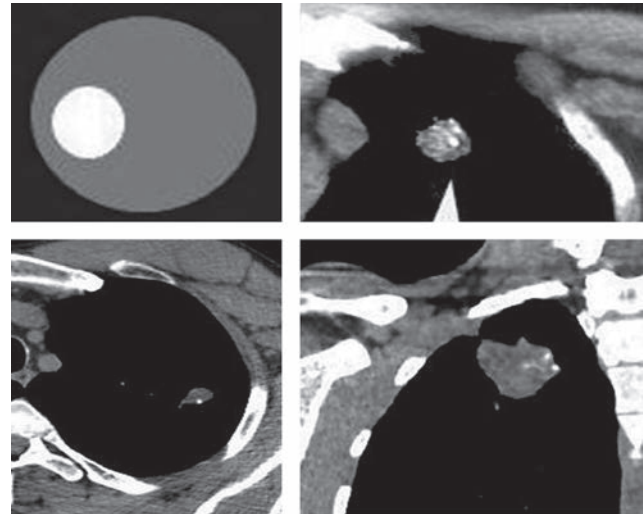


Рис. 9. Крупная эксцентрично расположенная (глубчатая) кальцинация в очагах

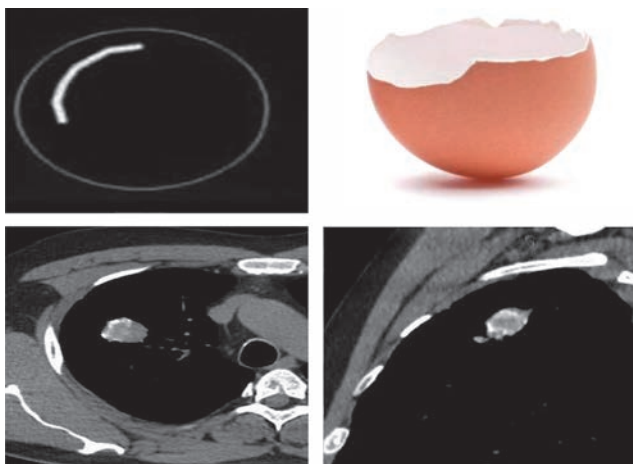


Рис. 7. Кальцинация в виде концентрических кругов (слоистая, скорлупообразная)

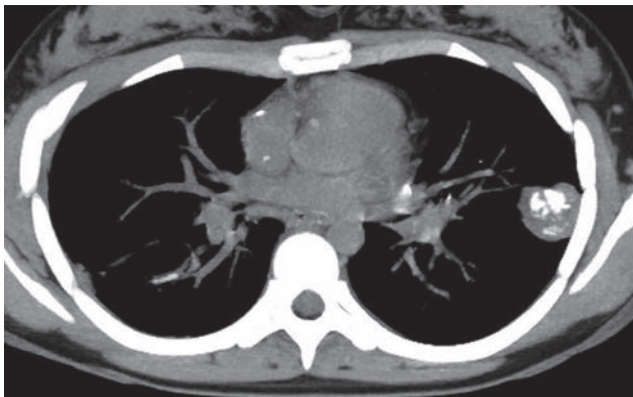


Рис. 8. Крупные эксцентричные обызвествления в метастазе хондробластической остеосаркомы

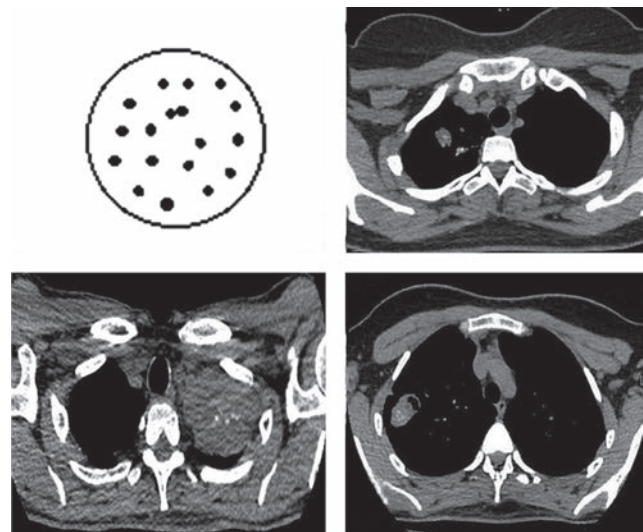


Рис. 10. Аморфная кальцинация

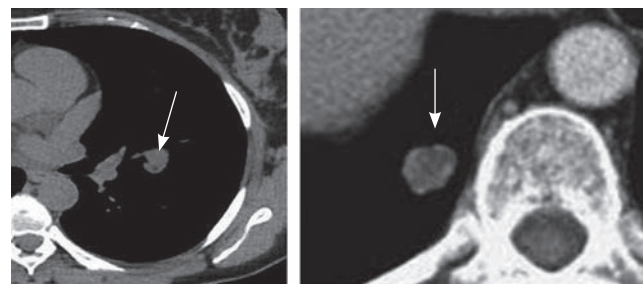


Рис. 11. Очаги, содержащие включения жира

## Классификация единичных очагов в легких по Lung-RADS

*Категория 0 (для анализа представлены неполные данные):*

- предыдущие КТ выполнялись, но недоступны для сравнения;
- легкие не вошли полностью в зону сканирования.

*Категория 1 (негативные, <1% вероятность злокачественности новообразования):*

- без признаков очаговых изменений в паренхиме легких;
- очаг(и) в легких со специфическими признаками доброкачественности;
- тотальная кальцинация очага;
- центральные участки кальцинации;
- кальцинаты по типу «попкорна»;
- кальцинация в виде концентрических кругов;
- очаги, содержащие включения жира.

*Категория 2 (доброкачественные, <1% вероятность злокачественности новообразования):*

- очаги:
  - ◊ <6 мм;
  - ◊ новый очаг <4 мм;
- субсолидный очаг:
  - ◊ <6 мм при первичном исследовании;
- очаг плотностью по типу «матового стекла»:
  - ◊ <20 мм;
  - ◊ ≥20 мм без признаков роста или медленно растущий;
- очаги 3, 4 категорий, которые остаются неизменными ≥3 мес.

*Категория 3 (возможно доброкачественные, 1–2% вероятность злокачественности новообразования):*

- солидный очаг:
  - ◊ от ≥6 мм до <8 мм при первичном сканировании;
  - ◊ новый очаг от 4 мм до <6 мм;
- субсолидный очаг:
  - ◊ полный размер очага ≥6 мм, размер солидной части <6 мм;
  - ◊ новый очаг общим диаметром <6 мм;
- очаг плотностью по типу «матового стекла» ≥20 мм при первичном КТ или вновь появившийся.

*Категория 4А (подозрительный, 5–15% вероятность злокачественности новообразования):*

- солидный очаг:
  - ◊ от ≥8 мм до <15 мм при первичном исследовании;
  - ◊ растущий очаг <8 мм;
  - ◊ новый очаг 6 мм до <8 мм;

- субсолидный очаг:
  - ◊ общий диаметр ≥6 мм с размером солидного компонента от ≥6 мм до <8 мм;
  - ◊ новый или растущий очаг с солидным компонентом <4 мм;
  - ◊ эндобронхиальный очаг.

*Категория 4В (подозрительный, >15% вероятность злокачественности новообразования):*

- солидный очаг:
  - ◊ ≥15 мм;
  - ◊ новый или увеличившийся в размерах ≥8 мм;
- субсолидный очаг:
  - ◊ солидный компонент ≥8 мм;
  - ◊ новый или увеличившийся в размерах ≥4 мм солидный компонент.

*Категория 4Х (подозрительный, >15% вероятность злокачественности новообразования):*

- очаги 3 или 4 группы с дополнительными признаками злокачественности процесса, включающими:
  - ◊ наличие спикул — «корона злокачественности»;
  - ◊ очаги плотностью по типу «матового стекла, увеличившиеся в размерах в два раза за один год;
  - ◊ увеличенные регионарные лимфатические узлы.

*Модифицированные категории*

- [X]S (например, «3S») при наличии клинически значимых или потенциально значимых находок, не связанных с раком легкого [X]C (например, «3C»), для пациентов с раком легких в анамнезе, которые возвращаются для дальнейшего скрининга.

## Рекомендации по контрольным исследованиям

*Категория 0:*

- сравнение с предыдущими результатами, полученными до стадирования по Lung-RADS.

*Категория 1:*

- продолжать ежегодный скрининг НДКТ.

*Категория 2:*

- продолжать ежегодный скрининг НДКТ.

*Категория 3:*

- контроль НДКТ через 6 мес.

*Категория 4:*

- контроль НДКТ через 3 мес;
- ПЭТ/КТ может быть использована при размерах солидного компонента ≥8 мм.

Таблица

## Оценка очаговых изменений в легочной ткани согласно критериям Lung Imaging Reporting and Data System (Lung-RADS™)

Категория изменений	Описание категории	№ категории	КТ-характеристики	Тактика динамического наблюдения	Вероятность злокачественности	Оценка распространенности в популяции
Недостаточные данные для анализа	Для анализа представлены неполные данные	0	<p>Предыдущие КТ выполнялись, но результаты недоступны для сравнения</p> <p>Легкие не вошли полностью в зону сканирования</p>	Сравнение с предыдущими результатами, полученными до стадирования по Lung-RADS		1%
	Негативные данные	1	<p>Очагов нет</p> <p>Очаг(и) с обызвествлениями в структуре:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• полностью кальцинированные очаги;</li> <li>• очаги с обызвествлением в центре;</li> <li>• очаги с колцевидным периферическим обызвествлением;</li> <li>• очаги с глыбчатыми обызвествлениями.</li> </ul> <p>Очаги с жировыми включениями в структуре</p>	Однократный НДКТ-контроль через 12 мес	<1%	90%
Доброкачественные изменения	Очаги с низким риском малигнизации ввиду их размеров или отсутствия увеличения размеров	2	<p>Солидный очаг(и) &lt;6 мм или вновь выявленный очаг &lt;4 мм</p>			
			<p>Субсолидный очаг(и) &lt;6 мм в диаметре по данным первичного исследования</p>			
Возможно доброкачественные	Более вероятно доброкачественные изменения, при которых показано краткосрочное наблюдение. В эту группу входят очаги с низким риском малигнизации	3	<p>Очаг(и) полностью по типу «матового стекла» &lt;20 мм или ≥20 мм без признаков роста или медленно растущий.</p> <p>Очаги 3, 4 категории, которые остаются неизменными ≥3 мес</p>	Контроль НДКТ через 6 мес	1–2%	5%
			<p>Солидный очаг(и):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• от ≥6 до &lt;8 мм при первичном сканировании;</li> <li>• новый очаг от 4 до &lt;6 мм</li> </ul> <p>Субсолидный очаг(и):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• полный размер очага ≥6 мм, размер солидной части &lt;6 мм;</li> <li>• новый очаг общим диаметром обоих компонентов &lt;6 мм</li> </ul> <p>Очаг(и) полностью по типу «матового стекла» ≥20 мм при первичном КТ или вновь появившийся</p>			

Категория изменений	Описание категории	№ категории	КТ-характеристики	Тактика динамического наблюдения	Вероятность злокачественности	Оценка распространенности в популяции
Подозрительные на злокачественность изменения	Изменения, при выявлении которых рекомендовано проведение дополнительной диагностической биопсии	4А	Солидный очаг(и):	Контроль НДКТ через 3 мес. ПЭТ/КТ может быть использована при размерах солидного компонента более $\geq 8$ мм	5–15%	2%
			<ul style="list-style-type: none"> <li><math>\geq 8</math> мм <math>&lt; 15</math> мм при первичном исследовании;</li> <li>растущий очаг <math>&lt; 8</math> мм;</li> <li>новый очаг от <math>\geq 6</math> до <math>&lt; 8</math> мм</li> </ul>			
		Субсолидный очаг(и):	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>\geq 6</math> мм, общий диаметр с размером солидного компонента от <math>\geq 6</math> до <math>&lt; 8</math> мм;</li> <li>новый или растущий очаг с размером солидного компонента <math>&lt; 4</math> мм</li> </ul>			
		4В	Эндобронхиальный узелок			
		4В	Солидный очаг(и):	КТ выполняется нативно либо в режиме ангиографии ПЭТ/КТ и/или исследования ткани опухоли, в зависимости от вероятности малигнизации и наличия сопутствующих заболеваний (ПЭТ/КТ может быть использована при размерах солидного компонента $\geq 8$ мм)	$> 15\%$	2%
		<ul style="list-style-type: none"> <li><math>\geq 15</math> мм;</li> <li>новый или увеличившийся в размерах <math>\geq 8</math> мм</li> </ul>				
		4Х	Субсолидный очаг(и):			
		4Х	<ul style="list-style-type: none"> <li>солидный компонент <math>\geq 8</math> мм;</li> <li>новый или увеличившийся в размерах <math>\geq 4</math> мм солидный компонент</li> </ul>			
		4Х	Очаги 3 или 4 группы с дополнительными признаками злокачественности процесса, включающими:			
		4Х	<ul style="list-style-type: none"> <li>наличие спикул — «корона злокачественности»;</li> <li>очаги плотностью по типу «матового стекла», увеличившиеся в размерах в два раза за один год;</li> <li>увеличенные регионарные лимфатические узлы</li> </ul>			
Модифицированные группы	При наличии клинически значимых или потенциально значимых находок, не связанных с раком легких	S				
	Рак легких в анамнезе, больные возвращаются для дальнейшего скрининга	C				

**Категория 5:**

- КТ выполняется нативно или в режиме ангиографии;
- ПЭТ/КТ и/или исследование ткани опухоли, в зависимости от вероятности малигнизации и наличия сопутствующих заболеваний (ПЭТ/КТ может быть использована при размерах солидного компонента  $\geq 8$  мм).

Для рутинного использования наиболее удобна сводная таблица, в которой отражены категории пациентов и критерии диагностики, а также особенности стадирования и прогноз злокачественности (таблица).

### Важные примечания по использованию Lung-RADS

- Отсутствие признаков рака легкого при компьютерной томографии на момент исследования не свидетельствует о его отсутствии.
- Измерения размера проводятся в легочном окне, средний диаметр округляется до ближайшего целого числа; для круглых очагов достаточно измерения диаметра.
- При наличии множественных очагов, для скрининга необходимо выделить основные очаги с определением их категории и впоследствии определять их изменения.
- Рост: увеличением размера очага принято считать его увеличение на 1,5 мм и более.
- При выявлении множественных очагов категория оценивается по очагу с большей категорией, то есть более подозрительному на малигнизацию.
- Модифицированные категории S и C могут присваиваться пациентам любой основной категории от 0 до 4.
- Категория 4B: основывается на вероятности злокачественности процесса с учетом данных анамнеза и наличия в анамнезе факторов риска возникновения рака легкого.
- Пациенты со стабильными очагами 3 и 4A категорий переходят в категорию 2 с проведением скрининга с интервалом в 12 мес.

### Клинические примеры описания очагов (округлых образований) со стадированием по системе Lung-RADS (рис. 12, 13)

**Описание КТ-картины:**

- В S8 правого легкого выявлено образование округлой формы, с четкими ровными контурами, диаметром в аксиальной проекции 9 мм

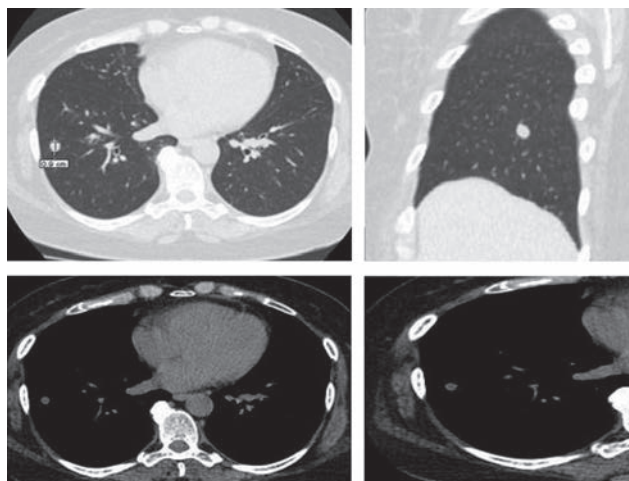


Рис. 12. Образование нижней доли правого легкого

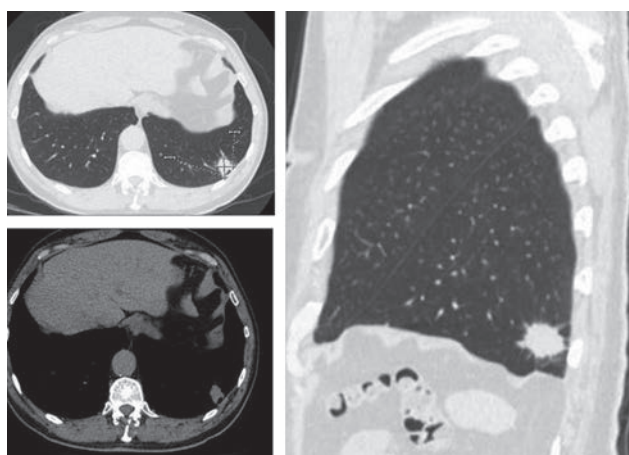


Рис. 13. Образование нижней доли левого легкого

(*im 214, легочное окно*), денситометрическими параметрами  $-98...+28$  HU (включения жировой плотности), расположенное на фоне неизменной легочной ткани.

**Вариант заключения:**

- КТ-признаки наиболее характерны для доброкачественного округлого образования S8 правого легкого (гамартохондромы). Рекомендовано динамическое КТ-наблюдение.

**Примечание:**

- Категория 1 Lung-RADS (если данный пациент участвует в скрининге рака легкого). КТ-контроль через год.

**Описание КТ-картины:**

- В S10 левого легкого субплеврально определяется образование неправильной округлой формы размерами  $25 \times 20$  (аксиальное сечение, *im 325, легочное окно*), с нечетким, лучистым

контуром (наличие спикул — «корона злокачественности»), мягкотканной плотности. Структура его однородна. В окружающей легочной ткани очаговые и инфильтративные изменения не определяются. Отмечается локальное утолщение прилежащей костальной плевры.

*Вариант заключения:*

- КТ-картина более характерна для периферического новообразования нижней доли левого легкого. Рекомендована морфологическая верификация.

*Примечание:*

- Категория 4X Lung-RADS (если данный пациент участвует в скрининге рака легкого).

## Обсуждение результатов и заключение

Стандартизованная интерпретация и контроль выявленных одиночных образований в легких по системе Lung-RADS™ является стройной системой, способной спрогнозировать риск злокачественности выявленных изменений в легких и предложить, опираясь на общепринятую критериальную базу, дальнейшую тактику обследования пациента (в первую очередь лучевого) и четкие критерии отбора пациентов на морфологическую верификацию. Безусловно, ни один алгоритм не может охватить все возможные варианты тактики обследования и наблюдения пациентов.

Эта система является инструментом для обеспечения качества стандартизации и интерпретации данных КТ и облегчения мониторинга результатов в

различных медицинских учреждениях. Она является составной частью множества стандартов, посвященных трактовке лучевых изображений (BI-RADS, CAD-RADS, LI-RADS и др.). Данные стандарты описания — необходимый инструмент, который помогает врачам лучевой диагностики и клиницистам понять друг друга. Применение стандарта помогает оптимизировать контрольные лучевые исследования у пациентов с впервые выявленными очагами и, что самое главное, стандартизирует проводимые исследования.

Следует отметить, что стандарты трактовки очагов (образований) в легких написаны по результатам множества исследований в странах с низким бременем туберкулеза, имеют онкологическую **направленность** и не учитывают инфекционную патологию. При анализе данных пациентов, поступивших на дифференциальную диагностику в СПб НИИФ за 2012–2017 гг., с достаточно высокой частотой в одиночных округлых образованиях (очагах) размером более 1,0 см верифицирован активный туберкулезный процесс. Необходимо проведение дальнейших исследований с целью оценки возможности динамического наблюдения впервые выявленных очагов, попадающих под категорию 4A и более по Lung-RADS в странах с высоким бременем туберкулезной инфекции. Следует помнить, что малоинвазивные методы морфологической верификации являются высокоэффективными средствами диагностики туберкулеза [14].

Еще одним важным критерием их использования является применение к пациентам, выявленным при периодических скрининговых исследованиях и не имеющим клинической симптоматики.

## Список литературы

1. Трофимова Т.Н., Мищенко А.В., Минько Б.А. и др. Современные стандарты анализа лучевых изображений: руководство для врачей / под ред. проф. Т.Н. Трофимовой. СПб., 2017. 300 с. Trofimova T.N., Mishchenko A.V., Min'ko B.A. et al. Sovremennyye standarty analiza luchevykh izobrazheniy: rukovodstvo dlya vrachei / pod red. T.N. Trofimovoi. St. Petersburg, 2017. 300 s.
2. Aberle D., Duan F., Apgar C.K. et al. Comments on National Coverage Analysis (NCA) for Lung Cancer Screening with Low Dose Computed Tomography (CAG-00439N) Provided by members of the National Lung Screening Trial Research Team. Available at: Accessed October 13, 2014.
3. Хоружик С.А., Богусевич Е.В., Спринджук М.В., Снежко Э.В., Ковалев В.А., Тузиков А.В. Компьютер-ассистированная диагностика узловых образований в легких // Вопросы онкологии. 2011. Т. 57, № 1. С. 25–35. Khoruzhik S.A., Bogushevich E.V., Sprindzhuk M.V., Snezhko E.V., Kovalev V.A., Tuzikov A.V. Komp'yuter-assistirovannaya diagnostika uzlovykh obrazovaniy v legkikh // Voprosy onkologii. 2011. T. 57, N 1. S. 25–35.
4. Панченко И.Н., Гаврилов П.В., Арчакова Л.И. Значение флюорографического обследования в выявлении различных форм и фаз туберкулеза легких (на примере республики Коми) // Торакальная радиология. Силлабус Международной конференции и школы для врачей / под ред. И.Е. Тюрина. СПб., 2010. С. 220–221. Panchenko I.N., Gavrilov P.V., Archakova L.I. Znacheniye flyuorograficheskogo obsledovaniya v vyavlenii razlichnykh form i faz tuberkuleza legkikh (na primere respubliky Komu) // Torakal'naya radiologiya Sillabus Mezhdunarodnoi konferentsii i shkoly dlya vrachei. St. Petersburg, 2010. S. 220–221.
5. Тюрин И.Е. Одиночные очаги в легких: критерии дифференциальной диагностики // Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2013. Т. 3. № 3. С. 50–52. Tyurin I.E. Oдиночные ochagi v legkikh: kriterii differentsial'noi diagnostiki // Rossiiskii elektronnyy zhurnal luchevoi diagnostiki. 2013. T. 3, N 3. S. 50–52.
6. Brandman S., Ko J.P. Pulmonary nodule detection, characterization, and management with multidetector computed tomography // J. Thorac. Imaging. 2011. Vol. 26. P. 90–105.
7. Михайлов С.М., Карачевцева М.А., Кечаева Н.В., Соколова О.П. Экспертиза качества медицинской помощи как составная



- часть оценки качества во фтизиатрии // Медицинский альянс. 2015. № 3. С. 32–35. *Mikhailov S.M., Karachevtseva M.A., Kechaeva N.V., Sokolova O.P.* Ekspertiza kachestva meditsinskoi pomoshchi kak sostavnaya chast' otsenki kachestva vo ftiziatrii // Meditsinskii al'yans. 2015. N 3. S. 32–35.
8. ACR. Lung CT Screening Reporting and Data System (Lung-RADS). Available at: <http://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/LungRADS.pdf>. Accessed October 14, 2014.
  9. *Swensen S.J. et al.* CT Screening for Lung Cancer: Five-year Prospective Experience // *Radiology*. 2005. Vol. 235. P. 259–265. doi.org/10.1148/radiol.2351041662.
  10. *Henschke C.I. et al.* CT Screening for Lung Cancer // *AJR*. 2002. Vol. 178. P. 1053–1057.
  11. *Yankelevitz D.F. et al.* CT Screening for lung cancer: nonsolid nodules in baseline and annual repeat rounds // *Radiology*. 2015. Vol. 277. P. 555–564.
  12. *Lee et al.* Pure Ground-Glass Opacity Neoplastic Lung Nodules Histopathology, Imaging, and Management // *AJR*. 2014. Vol. 202. P. 224–233.
  13. *Oda S. et al.* Ground-Glass Opacities on Thin-Section Helical CT: Differentiation Between Bronchioloalveolar Carcinoma and Atypical Adenomatous Hyperplasia // *AJR*. 2008. Vol. 190. P. 1363–1368. doi: 10.2214/AJR.07.3101.
  14. *Яблонский П.К., Васильев И.В., Соколов Е.Г.* Роль хирургии в диагностике и лечении туберкулеза легких // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина. 2016. № 3. С. 64–70. *Yablonskiy P.K., Vasil'ev I.V., Sokolovich E.G.* Rol' hirurgii v diagnostike i lechenii tuberkuleza legkih // *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Seriya 11. Medicina*. 2016. N 3. S. 64–70.

Поступила в редакцию 28.08.2017 г.

### Сведения об авторах:

*Гаврилов Павел Владимирович* — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, руководитель направления «Лучевая диагностика» Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: [spbniifrentgen@mail.ru](mailto:spbniifrentgen@mail.ru);

*Баулин Иван Александрович* — кандидат медицинских наук, заведующий отделом лучевой диагностики Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: [ivanbaulin@yandex.ru](mailto:ivanbaulin@yandex.ru);

*Лукина Ольга Васильевна* — доктор медицинских наук, доцент кафедры рентгенологии и радиационной медицины с рентгенологическим и радиологическим отделением Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: [griluk@yandex.ru](mailto:griluk@yandex.ru).

УДК 616.379-008.64

# Сахарный диабет как фактор риска развития туберкулеза: патофизиологические аспекты

**О.Г. Комиссарова<sup>1,2</sup>, Р.Ю. Абдуллаев<sup>1</sup>, А.М. Михайловский<sup>3</sup>**<sup>1</sup> Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва<sup>3</sup> Оренбургский областной клинический противотуберкулезный диспансер

## Diabetes mellitus as a risk factor for tuberculosis: pathophysiological aspects

**O. Komissarova<sup>1,2</sup>, R. Abdullaev<sup>1</sup>, A. Michaylovskiy<sup>3</sup>**<sup>1</sup> Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow<sup>3</sup> Orenburg Regional Antituberculosis Clinic

© Коллектив авторов, 2017 г.

### Резюме

В настоящем обзоре приведены данные из разных регионов мира, свидетельствующие, что сахарный диабет является фактором риска развития туберкулеза. Кроме того, освещены данные литературы об иммунологических и биохимических механизмах восприимчивости туберкулезу при сахарном диабете. Анализ результатов многочисленных исследований позволяет заключить, что наличие сахарного диабета ассоциируется с отсроченным иммунным ответом при инфицировании МБТ. Гипергликемия вызывает нарушение функции макрофагов, лимфоцитов и нейтрофилов. В частности, снижается хемотаксическая и фагоцитарная функция макрофагов, блокируется экспрессия сигналов от инфицированных макрофагов, снижается скорость миграции лимфоцитов и нейтрофилов, а также уровень цитокинов, связанных с врожденным и приобретенным иммунитетом. Комбинация всех этих процессов на протяжении первых 2 нед после заражения создает условия для быстрого размножения МБТ и тем самым повышает риск развития туберкулеза.

**Ключевые слова:** туберкулез, сахарный диабет, иммуносупрессия, активированные формы кислорода, конечные продукты гликирования

### Summary

This review presents data from various regions of the world indicating that diabetes is a risk factor for the development of tuberculosis. In addition, the literature data on the immunological and biochemical mechanisms of susceptibility to tuberculosis in diabetes mellitus are given. Analysis of the results of some studies suggest that the presence of diabetes mellitus is associated with a delayed immune response when infected with *M. tuberculosis*. Hyperglycemia causes a disturbance in the function of macrophages, lymphocytes and neutrophils. In particular, the chemotactic and phagocytic function of macrophages decreases, the expression of signals from infected macrophages is blocked, the rate of migration of lymphocytes and neutrophils decreases, as well as the level of cytokines associated with congenital and acquired immunity. The combination of all these processes during the first two weeks after infection creates conditions for rapid multiplication of the *M. tuberculosis* and thereby increases the risk of tuberculosis.

**Key words:** tuberculosis, diabetes mellitus, immunosuppression, reactive oxygen species, glycation end products

В настоящее время туберкулез остается глобальной проблемой современной медицины. Ситуация по туберкулезу в мире остается напряженной. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2015 г. 10,4 млн человек заболели туберкулезом и 1,4 млн умерли от этой болезни [1]. Наиболее сложная эпидемиологическая ситуация по туберкулезу складывается в развивающихся странах, на которые приходится 99% смертельных исходов и 95% новых случаев туберкулеза [1]. Напряженность эпидемической ситуации по туберкулезу усугубляется неуклонным ростом числа больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя. В 2015 г. у 580 000 людей в мире развился туберкулез с МЛУ-МБТ. При этом среди впервые выявленных больных МЛУ-МБТ выявлялись в 3,3%, а среди ранее леченых пациентов — в 20% случаев. Более половины больных МЛУ туберкулезом проживают в Индии, Китае и Российской Федерации (РФ). У 9,7% больных МЛУ туберкулезом были идентифицированы МБТ с широкой лекарственной устойчивостью [1].

В последние годы в Российской Федерации отмечается значительное снижение заболеваемости и смертности от туберкулеза. Заболеваемость туберкулезом в РФ в 2015 г. по сравнению с 2008 г. снизилась в 1,47 раза (если в 2008 г. заболеваемость туберкулезом составляла 85,1, то в 2015 г. — 57,7 человек на 100 тыс. населения). Показатель смертности уменьшился в 2 раза — с 18,4 в 2008 г. до 9,2 в 2015 г. [2].

Несмотря на снижение отдельных эпидемиологических показателей, ситуация по туберкулезу в Российской Федерации продолжает оставаться напряженной. Обусловлено это, с одной стороны, ростом распространенности МЛУ туберкулеза, а с другой — увеличением числа пациентов туберкулезом с сопутствующими заболеваниями. Большой вклад в ухудшение эпидемиологической обстановки по туберкулезу вносят ВИЧ-инфекция и сахарный диабет. Если в 2009–2013 гг. имела место стабилизация показателя заболеваемости МЛУ туберкулезом на уровне 4,0–4,1, то в 2014 г. этот показатель составил 4,6, а в 2015 г. — 5,2 случая на 100 тыс. населения. Кроме того, отмечается рост доли больных МЛУ туберкулезом среди бактериовыделителей от 13,0 в 2009 до 23,0 в 2015 г. (1,77 раза) [2].

Сложность эпидемической ситуации по туберкулезу обусловлена также значительным ростом числа больных с сопутствующим сахарным диабетом. Сахарный диабет (СД) по темпам распространения опережает все неинфекционные заболевания. По данным Международной диабетической федерации (МДФ), в 2015 г. в мире насчитывалось 415 млн больных СД (мужчин 215,2 млн, женщин — 199,5 млн) [3].

В настоящее время каждый 11-й человек на Земле болен СД. По прогнозам МДФ, в 2040 г. число больных СД достигнет 642 млн человек и каждый 10-й будет болеть СД (мужчин — 328,4 млн, женщин — 313,3 млн) [3]. 80% случаев СД регистрируется в странах с низким и средним уровнем доходов, где наблюдается и высокая заболеваемость ТБ. В странах с высоким уровнем доходов 91% больных страдают СД 2-го типа.

Последние годы в РФ отмечается неуклонный рост заболеваемости СД. РФ по числу больных СД в мире занимает пятое место. Если в 2000 г. по данным Госрегистра в РФ было зарегистрировано 2,043 млн пациентов СД, то в 2015 г. эта цифра составила 4,3 млн человек (рост в 2,1 раза). В 2015 г. в РФ зарегистрировано 4 300 563 больных СД (СД 1-го типа — 227 530, СД 2-го типа — 3 988 718, другие типы — 54 435) [4].

Значимость проблемы сахарного диабета для фтизиатров обусловлена тем, что наряду с другими факторами СД является фактором риска развития туберкулеза [5]. Некоторые крупномасштабные продольные когортные исследования убедительно свидетельствуют об этом. Так, С.С. Leung и соавт. (2008) в когортном исследовании 42 116 больных, находившихся в стационарах Гонконга в период 2000–2005 гг., установили, что наличие СД является фактором риска развития активного туберкулеза легких с бактериовыделением. При этом риск развития туберкулеза в значительной степени был связан с декомпенсированностью СД [6]. При уровне гликированного гемоглобина (HbA1c) менее 7% риск развития туберкулеза был низким (относительный риск равнялся 0,68; 95% ДИ 0,33–1,36). Напротив, у пациентов с плохой контролируемостью гликемии (HbA1c >7%) риск развития туберкулеза был значительно выше (ОР=2,56; 95% ДИ 1,95–3,35) [6].

В Южной Корее 3-летнее продольное исследование с участием 800 000 государственных служащих показало, что относительный риск развития туберкулеза у больных сахарным диабетом по сравнению с недиабетическим контролем составил 3,47 (95% ДИ 2,98–4,03) [7].

В Индии, по данным V. Viswanathan и соавт. (2012), нарушение углеводного обмена наблюдается у 49% пациентов туберкулезом легких. Из них у 25% был выявлен СД и у 24% — пограничные нарушения углеводного обмена (ПНУО) [8].

V. Hall и соавт. (2011) установили, что в странах Африки к югу от Сахары распространенность туберкулеза, сочетанного с СД, колеблется в пределах от 1% (в Уганде) до 12% (в Кении) [9].

В Австралии, в стране с низким бременем туберкулеза (заболеваемость туберкулезом составляет 5,8 на 100 тыс. населения), риск развития туберкулеза среди

больных СД умеренный (с поправкой относительный риск составляет 1,48; 95% ДИ 1,04–2,10) [10].

По данным А. Perez и соавт. (2006), в штате Техас (США) среди жителей, болеющих СД в приграничных с Мексикой регионах, туберкулез развивается в 3,1 раза чаще по сравнению с жителями без СД (95% ДИ 2,27–4,26) [11].

S.S. Jick и соавт. (2006), изучив все случаи туберкулеза в Великобритании в период 1990–2001 гг., установили, что отношение шансов для туберкулеза среди больных СД с учетом возраста, пола и специальности составляет 3,8 (95% ДИ 2,3–6,1) [12].

C.Y. Jeon и соавт. (2010) при метаанализе 12 исследований по скринингу туберкулеза у больных СД установили, что распространенность туберкулеза у лиц с СД колеблется в пределах от 1,7 до 36% [13].

СД является наиболее значимым фактором риска развития туберкулеза, чем ВИЧ-инфекция, поскольку число людей, страдающих диабетом, значительно больше. Так, S. Gupta и соавт. (2011) по результатам ретроспективного исследования установили, что СД являлся фактором риска для развития туберкулеза легких в 30,9% случаев, а ВИЧ-инфекция — лишь в 10,6% [14]. По данным E. Corbett и соавт. (2003), развитию туберкулеза СД способствовал в пять раз чаще, чем ВИЧ-инфекция (25% против 5%) [15].

Эти крупные исследования с участием нескольких тысяч пациентов убедительно показывают, что сахарный диабет является значимым фактором риска развития активного туберкулеза.

Отношения между ТБ и СД являются двунаправленными. Туберкулез может привести к развитию нового случая СД [13, 16].

Туберкулез нарушает толерантность к глюкозе и вызывает гипергликемию [13, 17]. По данным ряда авторов, СД у больных туберкулезом развивается в 3–5 раз чаще, чем у остального населения [5, 17, 18]. D. Christopher и соавт. (2014) при обследовании больных туберкулезом легких у 23,8% из 1980 человек выявили нарушения углеводного обмена. У 91,5% пациентов был диагностирован СД 2-го типа, у 1,5% — СД 1-го типа и у 7,0% — пограничные нарушения углеводного обмена [16]. По данным B.I. Restrepo и соавт. (2011), в штате Техас (США) нарушение углеводного обмена среди больных туберкулезом диагностировалось у 39%, а в Мексике — у 36% [19]. Метаанализ 18 исследований по скринингу нарушений углеводного обмена у больных туберкулезом показал, что распространенность СД у этой категории пациентов высока и варьирует в диапазоне от 1,9 до 35%. [13].

Несмотря на то, что причиной нарушения углеводного обмена при туберкулезе может быть тяжелый стресс, связанный с самой инфекцией, основным фактором в этом процессе является гипопункция

поджелудочной железы [13, 18]. Активный туберкулез является известной причиной панкреатита, который может проявить себя только после развития сахарного диабета. В эксперименте на кроликах установлено, что при развитии туберкулеза на фоне уже существующего аллоксанового диабета наблюдается уменьшение размеров поджелудочной железы и уменьшение числа бета-клеток [5, 18].

Касаясь вопроса последовательности возникновения СД и туберкулеза при их сочетании, следует отметить, что в большинстве случаев туберкулез присоединяется к диабету (75–85%), в 5–10% туберкулез предшествует диабету и в 15–20% случаев оба заболевания выявляются одновременно. Наиболее тяжелое течение приобретает первый вариант сочетания заболеваний [5, 18].

В последние десятилетия распространенность туберкулеза, сочетанного с СД, в странах с низким и средним уровнем дохода резко возросла и представляет серьезную угрозу для глобального здравоохранения, что заставляет уделять большое внимание этой проблеме. На протяжении последних 5 лет на конференциях Всемирного Союза по борьбе с легочными заболеваниями, а также на конгрессах Европейского респираторного общества одной из главных обсуждаемых тем является туберкулез у больных с сопутствующим СД. Кроме того, в Бали (Индонезия) 2–3 ноября 2015 г. при поддержке международного союза по борьбе с туберкулезом и Всемирного фонда по диабету был проведен первый Международный саммит, посвященный туберкулезу у больных СД. По завершении этого саммита была подписана декларация Бали по принятию эффективных мер для борьбы с надвигающейся ко-эпидемией — туберкулез и сахарный диабет [20].

Повышенная восприимчивость к туберкулезу показана также на моделях животных с сочетанной патологией — туберкулез и сахарный диабет. O. Saiki и соавт. (1980) при инфицировании мышей с гипергликемией, вызванной с использованием стрептозоточина (разрушает инсулин-синтезирующие клетки), установили, что через 3 мес после инфицирования более 90% мышей умерли [21]. В группе мышей, инфицированных МБТ без гликемии, к этому сроку умерло менее 10% животных.

В основе повышенной чувствительности больных с СД к туберкулезу лежат нарушения процессов, связанных с врожденным и адаптивным иммунным ответом на присутствие в организме МБТ. В литературе имеется определенный объем информации, посвященной изучению нарушения функций иммунных клеток (моноциты/макрофаги, лимфоциты и нейтрофилы) при гипергликемии. Моноциты/макрофаги играют ключевую роль в защите от туберкулезной инфекции.

Имеются данные о том, что при СД нарушается процесс распознавания, захвата и проглатывания МБТ моноцитами/макрофагами. Так, D. Gomez и соавт. (2013) установили, что у больных СД по сравнению со здоровыми скорость захвата и проглатывания МБТ моноцитами/макрофагами значительно ниже. Эти нарушения особенно выражены у пациентов с плохим гликемическим контролем [22].

Ряд авторов наблюдали снижение бактерицидной функции альвеолярных макрофагов при туберкулезе, сочетанном с СД. Так, I. Sugawara и соавт. (2008) установили, что при гипергликемии альвеолярные макрофаги (AM) крыс производят меньше оксида азота (NO) после инкубации с МБТ по сравнению с AM крыс без гликемии [23]. С.Н. Wang и соавт. (1999) показали, что альвеолярные макрофаги от пациентов с туберкулезом, сочетанным с СД, в ответ на форбол 12-миристант 13-ацетат производят меньше  $H_2O_2$ , чем клетки пациентов без гликемии [24].

По данным Т.Ф. Смуровой и С.И. Ковалевой (2007), липемия и кетоз, которые наблюдаются у больных сахарным диабетом, нарушают фагоцитарную функцию макрофагов [18]. При повышении концентрации триглицеридов в крови часть их задерживается в мезенхимальных элементах легкого и захватывается альвеолярными макрофагами. При недостаточности липолитической активности в альвеолярных макрофагах накапливается большое количество липидов, что приводит к нарушению их фагоцитарной активности.

Моноциты/макрофаги играют ключевую роль в регуляции адаптивного иммунного ответа. В литературе имеется ряд экспериментальных и клинических работ, где повышенную восприимчивость к туберкулезу при СД связывают с задержкой иммунной реакции на присутствие инфицированных микобактериями альвеолярных макрофагов. Так, T. Vallerskog и соавт. (2010) в эксперименте установили, что у мышей без гипергликемии через 2 нед после аэрозольного заражения в тканях легких вокруг инфицированных микобактериями альвеолярных макрофагов скапливались миелоидные клетки [25]. У мышей с гипергликемией в аналогичных условиях вокруг инфицированных МБТ AM наблюдалось лишь небольшое количество миелоидных клеток. По мнению авторов, причиной медленной миграции лейкоцитов при СД являются нарушение (задержка) экспрессии сигналов от МБТ инфицированных макрофагов и поздняя миграция ИФН- $\gamma$ -продуцирующих Т-клеток [25].

G.W. Martens и соавт. (2007) в эксперименте на мышах изучали влияние гипергликемии на восприимчивость туберкулеза [26]. Мышей линии C57BL/6 для создания гипергликемии обрабатывали со стреп-

тозотоцином и затем заражали *M. tuberculosis* штамма Erdman. Контрольную группу составили мыши без гликемии. Установлено, что через 8 и 16 нед после заражения у мышей с гипергликемией наблюдается более высокая бактериальная нагрузка с большим объемом воспалительных процессов в легких по сравнению с мышами без гипергликемии. При этом абсолютные количества  $CD4^+$  и  $CD8^+$  Т-клеток, макрофагов и нейтрофилов, а также уровни интерферона-гамма (ИФН- $\gamma$ ), ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$  в легочной ткани через 16 нед после заражения были выше у мышей с гипергликемией. По экспрессии индуцибельной синтазы оксида азота различия между группами не выявлены. Как видно из приведенных данных, несмотря на избыток всех основных типов иммунокомпетентных клеток и цитокинов, которые обычно ассоциируются с успешной защитой от туберкулеза, специфический процесс протекал тяжелее. И поэтому авторы в другом эксперименте проводили отслеживание иммунного ответа, начиная с 7-го дня после заражения, и установили, что наиболее низкие уровни ИФН- $\gamma$  в легких у мышей с гипергликемией наблюдаются в период первых 2 нед после заражения МБТ, и именно в этот период обнаруживается значительное повышение бактериальной нагрузки в легких. Эта разница в ранней продукции ИФН- $\gamma$  между животными с гипергликемией и без нее нивелировалась к 4-й неделе после заражения. В более поздние сроки после заражения в легких у мышей с гипергликемией число иммунокомпетентных клеток было больше и выявлялись более высокие уровни цитокинов [26].

S. Yamashiro и соавт. (2005) установили, что число колониеобразующих единиц (КОЕ) МБТ в легочной ткани мышей с гипергликемией (обработанных стрептозотоцином) через 14 дней после внутривенного заражения *M. tuberculosis* штамма H37Rv значительно возросло. При этом уровень ИФН- $\gamma$  в гомогенате легочной ткани у животных с гипергликемией был значительно меньше. Через 35 дней после заражения число КОЕ МБТ было в 3 раза больше по сравнению с предыдущим сроком. К этому сроку наблюдался рост уровня ИФН- $\gamma$ . В группе животных, гипергликемию которых, начиная со 2-го дня после заражения, лечили инсулином, бактериальная нагрузка через 35 дней была значительно ниже по сравнению с животными, не получившими инсулин [27].

В литературе имеется ряд клинических исследований, посвященных изучению нарушений врожденного и приобретенного иммунного ответа. В.І. Restrepo и соавт. (2008) показали, что при СД нарушается регуляция синтеза цитокинов, связанных с врожденным (ИЛ-1 $\beta$ ; ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-8) и приобретенным иммунитетом (ИЛ-10, ИЛ-2, ИФН- $\gamma$ ), особенно

у пациентов с повышенным уровнем гликированного гемоглобина [28]. По данным N.P. Kumar (2013), у больных туберкулезом и СД повышаются уровни цитокинов ИФН- $\gamma$ , ИЛ-2, ИЛ-5 и ИЛ-17А по сравнению с недиабетическими пациентами [29]. Q. Zhang и соавт. (2011) установили, что больные туберкулезом, сочетанным с СД, имели более высокий процент NK-клеток в периферической крови и бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) по сравнению с больными туберкулезом без СД [30].

В литературе имеются немногочисленные работы, посвященные изучению роли нейтрофилов при СД. Установлено, что гипергликемия способствует повышению адгезии, снижению хемотаксиса, дефекту фагоцитоза, а также снижению бактерицидной активности нейтрофилов [31, 32]. Обнаружено, что гликированный коллаген препятствует миграции нейтрофилов [32]. Эти данные позволяют заключить, что при гипергликемии из-за развития определенных барьеров наблюдается отсроченная воспалительная реакция.

В настоящее время в качестве одного из факторов, способствующих повышенной восприимчивости туберкулезу у больных СД, рассматривается эпигенетическое перепрограммирование, приводящее к посттрансляционной модификации хроматина, которая влияет на экспрессию генов. По данным F. Giacco, M. Brownlee и соавт., при СД происходит опосредованное активированными формами кислорода (АФК) повреждение ДНК моноцитов периферической крови, одним из последствий которого является укорочение теломера, что способно ускорить их старение [33].

В литературе накопился определенный объем информации о биохимических механизмах, участвующих в регуляции иммунных реакций и играющих важную роль в восприимчивости туберкулеза при сахарном диабете. При гипергликемии нарушается физиологический механизм утилизации глюкозы и, соответственно, включаются альтернативные пути ее окисления, в процессе которых вырабатывается избыток АФК, первым и главным из которых является супероксиданион ( $O_2^-$ ) [33–35]. Являясь мощными окислителями, АФК способны изменять структуру белков и нуклеиновых кислот, а также инициировать перекисное окисление мембранных липидов [34]. Под влиянием АФК увеличивается содержание полиолов и гексозааминов, повышается активность протеинкиназы С (ПКС), возрастает уровень конечных продуктов гликирования (КПГ) и усиленно экспрессируются их рецепторы. Полиолы, потребляя НАДФН, снижают уровень одного из важных компонентов глутатион-редокс системы — восстановленного глу-

татиона. В результате снижается скорость процессов нейтрализации АФК и увеличивается окислительный стресс [25, 35]. Гексозамин способствует гиперпродукции уридиндифосфат-N-ацетилглюкозамина, который, в свою очередь, может вызывать изменение функции ядерных и цитоплазматических белков, включая факторы транскрипции [35]. Метилглиоксаль (конечный продукт гликирования) способствует апоптозу макрофагов, инфицированных с МБТ [35]. Под влиянием АФК ингибируется активность глицеральдегид-фосфатдегидрогеназы, что приводит к повышению внутриклеточного уровня триозафосфата, который является предшественником диацилглицерина (активатора ПКС). В результате происходит патологическое повышение активности  $\beta$ - и  $\delta$ -изоформ ПКС [35]. Установлено, что АФК стимулируют экспрессию не только рецепторов КПГ, но и к белкам, участвующим во внутриклеточных процессах дифференцировки [35].

## Заключение

Проблеме туберкулеза у больных сахарным диабетом в последние годы уделяется все большее внимание. Повышенный интерес обусловлен объективными факторами: с одной стороны — ростом числа больных туберкулезом со множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя, наличие которой является одним из ведущих факторов, снижающих эффективность этиотропной терапии, с другой — неуклонным увеличением распространенности сахарного диабета. Эпидемия СД может привести к всплеску туберкулеза в эндемичных районах (странах Азии и Африки, РФ). Данная объективная реальность объясняет актуальность проблемы сочетанной патологии, а также необходимость правильного понимания механизмов развития туберкулезного процесса у этой категории больных.

Результаты приведенных многочисленных исследований позволяют заключить, что наличие СД ассоциируется с отсроченным иммунным ответом при инфицировании МБТ. Гипергликемия вызывает нарушение функции макрофагов, лимфоцитов и нейтрофилов. В частности, снижается хемотаксическая и фагоцитарная функция макрофагов, блокируется экспрессия сигналов от инфицированных макрофагов, снижается скорость миграции лимфоцитов и нейтрофилов, а также уровень цитокинов, связанных с врожденным и приобретенным иммунитетом. Комбинация всех этих процессов на протяжении первых 2 нед после заражения создает условия для быстрого размножения МБТ и тем самым повышает риск развития туберкулеза.

## Список литературы

1. WHO/HTM/TB/2016.13 Global Tuberculosis report 2016. [Electronic resource]. WHO [Official website]. URL: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en).
2. Нечаева О.Б. Предварительные результаты эпидемиологических показателей по туберкулезу за 2015 год. ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России [Официальный сайт]. <http://www.mednet.ru/ru/czentr-monitoringa-tuberkuleza.html>. Nechaeva O.B. Predvaritel'nye rezul'taty epidemiologicheskikh pokazatelei po tuberkulezu za 2015 god.
3. IDF Diabetes Atlas. Seventh Edition revision 2015. IDF [Official website]. <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
4. Госрегистр. Данные 2000–2015. <http://diaregistry.ru>.
5. Комиссарова О.Г. Туберкулез легких у больных сахарным диабетом // Туберкулез и болезни легких. 2012. № 11. С. 3–7. Komissarova O.G. Tuberkulez legkikh u bol'nykh sakharnym diabetom // Tuberkulez i bolezni legkikh. 2012. N 11. S. 3–7.
6. Leung C.C., Lam T.H., Chan W.M. et al. Diabetic Control and Risk of Tuberculosis: A Cohort Study. *Am. J. Epidemiol.* 2008. Vol. 167, N 12. P. 1486–1494.
7. Kim S.J., Hong Y.P., Lew W.J. et al. Incidence of pulmonary tuberculosis among diabetics // *Tuberc. Lung Dis.* 1995. Vol. 76. P. 529–533.
8. Viswanathan V., Kumpatla S., Aravindalochanan V. et al. Prevalence of diabetes and pre-diabetes and associated risk factors among tuberculosis patients in India // *PLoS Med.* 2012. Vol. 7. P. e41367.
9. Hall V., Thomsen R., Henriksen O., Lohse N. Diabetes in Sub Saharan Africa 1999–2011: epidemiology and public health implications. A systematic review // *BMC Public Health.* 2011. Vol. 11. P. 564.
10. Dobler C.C., Flack J.R., Marks G.B. Risk of tuberculosis among people with diabetes mellitus: an Australian nationwide cohort study // *BMJ Open.* 2012. Vol. 2. P. e000666.
11. Perez A., Brown H.S. 3<sup>rd</sup>, Restrepo B.I. Association between tuberculosis and diabetes in the Mexican border and non-border regions of Texas // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2006. Vol. 74. P. 604–611.
12. Jick S.S., Lieberman E.S., Rahman M.U., Choi H.K. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis // *Arthritis Rheum.* 2006. Vol. 55. P. 19–26.
13. Jeon C.Y., Harries A.D., Baker M.A. et al. Bi-directional screening for tuberculosis and diabetes: a systematic review // *Trop. Med. Int. Health.* 2010. Vol. 15, N 11. P. 1300–1314.
14. Gupta S., Shenoy V., Mukhopadhyay C. et al. Role of risk factors and socio-economic status in pulmonary tuberculosis: a search for the root cause in patients in a tertiary care hospital, South India // *Trop. Med. Int. Health.* 2011. Vol. 16. P. 74–78.
15. Corbett E., Watt C., Walker N. et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic // *Arch. Intern. Med.* 2003. Vol. 169. P. 1009–1021.
16. Christopher D., Mitras S., Sarojini Y. et al. Burden of diabetes among patients with tuberculosis: ten-year experience in an Indian tertiary care teaching hospital // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2014. Vol. 18, N 11 (Suppl.1). P. 136.
17. Niazi A.Kh., Kalra S. Diabetes and tuberculosis: a review of the role of optimal glycemic control // *J. Diabetes Metabolic Disorders.* 2012. Vol. 11. P. e28.
18. Смурова Т.Ф., Ковалева С.И. Туберкулез и сахарный диабет. М.: Медкнига, 2007. 317 с. Smurova T.F., Kovaleva S.I. Tuberkulez i sakharnyi diabet. M.: Medkniga, 2007. 317 s.
19. Restrepo B.I., Camerlin A., Rahbar M. et al. Cross-sectional assessment reveals high diabetes prevalence among newly-diagnosed tuberculosis cases // *Bull World Health Organ.* 2011. Vol. 89. P. 352–359.
20. WDF. Bali Declaration calls for action against TB-diabetes co-epidemic. [Electronic resource]. WDF [Official website]. [www.worlddiabetesfoundation.org/news/bali-declaration](http://www.worlddiabetesfoundation.org/news/bali-declaration).
21. Saiki O., Negoro S., Tsuyuguchi I., Yamamura Y. Depressed immunological defence mechanisms in mice with experimentally induced diabetes // *Infect. Immun.* 1980. Vol. 28. P. 127–131.
22. Gomez D., Twahirwa M., Schlesinger L., Restrepo B. Reduced Mycobacterium tuberculosis association with monocytes from diabetes patients that have poor glucose control // *Tuberculosis.* 2013. Vol. 93. P. 192–197.
23. Sugawara I., Mizuno S. Higher susceptibility of type 1 diabetic rats to Mycobacterium tuberculosis infection // *Tohoku. J. Exp. Med.* 2008. Vol. 216. P. 363–370.
24. Wang C.H., Yu C.T., Lin H.C. et al. Hypodense alveolar macrophages in patients with diabetes mellitus and active pulmonary tuberculosis // *Tuber. Lung Dis.* 1999. Vol. 79. P. 235–242.
25. Vallerskog T., Martens G., Kornfeld H. Diabetic mice display adaptive immune response to Mycobacterium tuberculosis // *J. Immunol.* 2010. Vol. 184. P. 6275–6282.
26. Martens G.W., Arian M. C., Lee J. et al. Tuberculosis Susceptibility of Diabetic Mice // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2007. Vol. 37. P. 518–524.
27. Yamashiro S., Kawakami K., Uezu K. et al. Lower expression of Th1-related cytokines and inducible nitric oxide synthase in mice with streptozotocin-induced diabetes mellitus infected with Mycobacterium tuberculosis // *Clin. Exp. Immunol.* 2005. Vol. 139. P. 57–64.
28. Restrepo B.I., Fisher-Hoch S.P., Pino P.A. Tuberculosis in Poorly Controlled Type 2 Diabetes: Altered Cytokine Expression in Peripheral White Blood Cells // *Clin Infect. Dis.* 2008. Vol. 47, N 5. P. 634–641.
29. Kumar N.P., Sridhar R., Banurekha V.V. et al. Type 2 diabetes mellitus coincident with pulmonary tuberculosis is associated with heightened systemic type 1, type 17 and other proinflammatory cytokines // *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2013. Vol. 10. P. 441–449.
30. Zhang Q., Xiao H., Sugawara I. Tuberculosis complicated by Diabetes Mellitus of Shanghai Pulmonary Hospital, China // *Jpn. Infect. Dis.* 2009. Vol. 62. P. 390–391.
31. Tater D., Tepaut B., Bercovici J.P., Youinou P. Polymorphonuclear cell derangements in type I diabetes // *Horm Metab. Res.* 1987. Vol. 19. P. 642–647.
32. Wykretowicz A., Wierusz-Wysocka B., Wysocki J. et al. Impairment of the oxygen-dependent microbicidal mechanisms of polymorphonuclear neutrophils in patients with type 2 diabetes is not associated with increased susceptibility to infection // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1993. Vol. 19. P. 195–201.
33. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // *Nature.* 2001. Vol. 414. P. 813–820.
34. Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю. Патологические предпосылки неблагоприятного влияния сахарного

диабета на течение туберкулеза легких // Туберкулез и болезни легких. 2014. № 3. С. 5–10. *Kaminskaya G.O., Abdullaev R.Yu.* Patofiziologicheskie predposylki neblagopriyatnogo vliyaniya sakharnogo diabeta na techenie

tuberkuleza legkikh // Tuberkulez i bolezni legkikh. 2014. N 3. S. 5–10.  
35. *Martinez N., Kornfeld H.* Diabetes and immunity to tuberculosis. Eur. J. Immunol. 2014. Vol. 44, N 3. P. 617–626.

Поступила в редакцию 27.07.2017 г.

#### Сведения об авторах:

*Комиссарова Оксана Геннадьевна* — доктор медицинских наук, заместитель директора по научной и лечебной работе Центрального научно-исследовательского института туберкулеза, профессор кафедры фтизиатрии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2, тел.: (499) 785-90-60; e-mail: okriz@rambler.ru;

*Абдуллаев Ризван Юсиф оглы* — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела патанатомии, электронной микроскопии и биохимии, заведующий лабораторией биохимии Центрального научно-исследовательского института туберкулеза; 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2, тел.: (499) 748-30-23; e-mail: rizvan0403@yandex.ru;

*Михайловский Александр Мадестович* — заведующий патологоанатомическим отделением Оренбургского областного клинического противотуберкулезного диспансера, ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Оренбургского государственного медицинского университета; 460041, Оренбург, Нежинское шоссе, д. 6, тел.: (922) 627-75-22; e-mail: michailovsky2007@yandex.ru.



УДК 615.361:618.12-002.5

# Влияние клеточной терапии мезенхимными клетками стромы костного мозга на процессы репарации при экспериментальном туберкулезном сальпингите

Ф.М. Гусейнова<sup>1</sup>, Т.И. Виноградова<sup>1</sup>, Н.В. Заболотных<sup>1</sup>, Б.М. Ариэль<sup>1</sup>,  
Д.А. Ниаури<sup>2,4</sup>, Н.М. Юдинцева<sup>3</sup>, М.Л. Витовская<sup>1</sup>, П.К. Яблонский<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет

<sup>3</sup> Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург

<sup>4</sup> Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург

## The impact of cellular therapy with mesenchymal stem cells of bone marrow on reparation at experimental tuberculous salpingitis

F. Guseinova<sup>1</sup>, T. Vinogradova<sup>1</sup>, N. Zabolotnykh<sup>1</sup>, B. Ariel<sup>1</sup>, D. Niaury<sup>2,4</sup>,  
N. Yudintceva<sup>3</sup>, M. Vitovskaya<sup>1</sup>, P. Yablonskiy<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

<sup>2</sup> St. Petersburg State University

<sup>3</sup> Institute of cytology of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg

<sup>4</sup> The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, St. Petersburg

© Коллектив авторов, 2017 г.

### Резюме

Целью данного исследования явилась оценка эффективности использования аллогенных мезенхимных клеток стромы костного мозга (МСК) (5 млн/мл однократно) в сочетании со специфической терапией при экспериментальном туберкулезе женских половых органов у кроликов. Показано, что присоединение МСК к противотуберкулезной терапии снижает степень сенсibilизации и активность специфического воспалительного процесса, предотвращает деформацию ампулярного отдела маточной трубы, способствует восстановлению ее структурно-функциональной целостности, препятствует раннему фиброзированию

и обеспечивает реэпителизацию внутренней выстилки маточной трубы.

**Ключевые слова:** мезенхимные клетки стромы костного мозга, экспериментальный туберкулезный сальпингит, репарация, избыточное фиброзирование

### Summary

The objective of this study was to evaluate the effectiveness of the usage of allogenic mesenchymal stem cells of the bone marrow (MSCs) (5 million/ml once) in combination with the specific therapy for experimental female genital tuberculosis in rabbits. It is shown that the