

8. Dixon A. The treatment of asthma in obesity. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2012;6(3):331-40. DOI: 10.1586/ers.12.22.

9. Sutherland ER. Linking obesity and asthma. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2014;(1311):31-41. DOI: 10.1111/nyas.12357.

10. Stream AR, Sutherland ER. Obesity and asthma disease phenotypes. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2012;12(1):76-81. DOI: 10.1097/ACI.0b013e32834eca41.

11. Burgess JA, Walters EH, Byrnes GB, Giles GG, Jenkins MA, Abramson MJ, Hopper JL, Dharmage SC. Childhood adiposity predicts adult-onset current asthma in females: a 25-yr prospective study. *The European Respiratory Journal*. 2007; (29): 668–675.

12. Минеев ВН, Лалаева ТМ, Васильева ТС, Трофимов ВИ. Фенотип бронхиальной астмы с ожирением. Пульмонология. 2012;(2):102-107. [Mineev VN, Lalaeva TM, Vasilyeva TS, Trofimov VI. Phenotype of bronchial asthma with obesity. *Russian Pulmonology*. 2012;(2):102-107. (In Russian)] DOI:10.18093/0869-0189-2012-0-2-102-107]

13. Taylor B, Mannino D, Brown C, Crocker D, Twum-Baah N, Holguin F. Body mass index and asthma severity in the National Asthma Survey. *Thorax*. 2008;63(1):11-20.

14. Горячкина ЛА, Ненашева НМ, Тотикова МЧ, Шмелева НВ. Особенности бронхиальной астмы у подростков мужского пола. Пульмонология. 2008;(2):15–19. [Goryachkina LA, Nenasheva NM, Totikova M.Ch, Shmel'eva NV. Features of bronchial asthma in male adolescents. *Russian Pulmonology*. 2008;(2):15-19 (In Russian)]

15. Fukutomi Y, Nakamura H, Kobayashi F, Taniguchi M, Konno S, Nishimura M, Kawagishi Y, Watanabe J,

Komase Y, Akamatsu Y, Okada C, Tanimoto Y, Takahashi K, Kimura T, Eboshida A, Hirota R, Ikei J, Odajima H, Nakagawa T, Akasawa A, Akiyama K. Nationwide cross-sectional population-based study of prevalence of asthma symptoms among Japanese adults. *International Archives of Allergy and Applied Immunology*. 2010;153(3):280–287. DOI: 10.1159/000314369.

16. Чучалин АГ. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. М. : Атмосфера; 2008. 108 с. [Chuchalin AG, editor. Global Strategy For Asthma Management And Prevention. М. : Atmosfera; 2008. 108 p. (In Russian)]

17. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Accessed February 02, 2018. [http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA\\_Report\\_March13.pdf](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_March13.pdf).

18. Чучалин АГ. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. 2016; 55с. [Chuchalin AG, editor. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of bronchial asthma. 2016; 55p. (In Russian)]

#### Сведения об авторах

Соловьева Ирина Анатольевна, к.м.н., доцент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; пульмонолог, Краевая клиническая больница; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3; тел.: +7(913)8352643; e-mail: solovieva.irina@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1999-9534>

#### Author information

Irina A. Soloveva, Cand.Med.Sci., Associate Professor, Professor V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Pulmonologist, Regional Clinical Hospital; Address: 3, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(913)8352643; e-mail: solovieva.irina@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1999-9534>

Поступила 15.12.2017г.  
Принята к печати 13.02.2018 г.

© НАРКЕВИЧ А. А., КОРЕЦКАЯ Н. М., НАРКЕВИЧ А. Н.

УДК 616.24-002.5-036.2

DOI: 10.20333/2500136-2018-2-31-37

## ВЛИЯНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ И ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЯ НА КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ИНФИЛЬТРАТИВНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

А. А. Наркевич<sup>1</sup>, Н. М. Корецкая<sup>2</sup>, А. Н. Наркевич<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация

<sup>2</sup>Медико-санитарная часть № 24, Красноярск 660036, Российская Федерация

**Цель исследования.** Изучение степени влияния множественной лекарственной устойчивости и жизнеспособности микобактерий туберкулеза на клиничко-рентгенологические проявления инфильтративного туберкулеза легких.

**Материал и методы.** Использованы данные о 235 впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких бактериовыделителей, проходивших стационарный этап лечения в Красноярском краевом противотуберкулезном диспансере №1. Изучались клиничко-рентгенологические и лабораторные особенности инфильтративного туберкулеза легких в зависимости от биологических свойств возбудителя.

**Результаты.** Установлено, что степень жизнеспособности микобактерий туберкулеза в значительно большей мере определяет клиничко-рентгенологическую картину инфильтративного туберкулеза легких, чем наличие множественной и широкой лекарственной устойчивости возбудителя. Так, специфический процесс, вызванный микобактериями, обладающими высокой жизнеспособностью, характеризовался большей

распространенностью поражения, высокой частотой распада легочной ткани и бронхогенного обсеменения и, как следствие, более яркой клинической картиной заболевания и более выраженными изменениями гемограммы.

**Заключение.** По результатам исследования сделано заключение о том, что биологические свойства микобактерий туберкулеза оказывают существенное влияние на клиничко-рентгенологические проявления инфильтративного туберкулеза легких, при этом степень жизнеспособности возбудителя в значительно большей мере определяет клиническую и рентгенологическую картину специфического процесса, чем наличие множественной и широкой лекарственной устойчивости.

**Ключевые слова:** жизнеспособность, лекарственная устойчивость, микобактерии туберкулеза, биологические свойства, туберкулез легких, клинические проявления.

**Для цитирования:** Наркевич АА, Корецкая НМ, Наркевич АН. Влияние лекарственной устойчивости и жизнеспособности возбудителя на клиничко-рентгенологические проявления инфильтративного туберкулеза легких. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;(2): 31-37. DOI: 10.20333/2500136-2018-2-31-37

## INFLUENCE OF DRUG RESISTANCE AND PATHOGEN VIABILITY ON CLINIC-X-RAY MANIFESTATIONS OF INFLITRATE PULMONARY TUBERCULOSIS

A. A. Narkevich<sup>1</sup>, N. M. Koretskaya<sup>2</sup>, A. N. Narkevich<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Professor V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

<sup>2</sup>Medical-sanitary Department № 24, Krasnoyarsk 660036, Russian Federation

**The aim of the research.** To study the degree of influence of multiple drug resistance and the viability of mycobacterium tuberculosis on the clinical and X-ray manifestations of infiltrative pulmonary tuberculosis.

**Material and methods.** The data on 235 newly diagnosed of infiltrative pulmonary tuberculosis of bacterioviruses were used, which were in the stationary stage of treatment at the Krasnoyarsk Regional TB Dispensary No. 1. Clinical and radiological and laboratory features of infiltrative pulmonary tuberculosis were studied depending on the biological properties of the pathogen.

**Results.** It was established that the degree of viability of mycobacteria tuberculosis in a much greater extent determines the clinical and radiological picture of infiltrative pulmonary tuberculosis than the presence of multiple and broad drug resistance of the pathogen. Thus, a specific process caused by mycobacteria with high viability was characterized by a greater prevalence of lesions, a high incidence of pulmonary tissue disintegration and bronchogenic colonization and, as a result, a brighter clinical picture of the disease and more pronounced changes in the hemogram.

**Conclusion.** Based on the results of the study, it was concluded that the biological properties of mycobacterium tuberculosis exert a significant influence on the clinical and radiological manifestations of infiltrative pulmonary tuberculosis, while the viability of the pathogen to a much greater extent determines the clinical and X-ray picture of the specific process than the presence of multiple and broad drug resistance.

**Key words:** viability, drug resistance, mycobacterium tuberculosis, biological properties, pulmonary tuberculosis, clinical manifestations.

**Citation:** Narkevich AA, Koretskaya NM, Narkevich AN. Influence of drug resistance and pathogen viability on clinical X-ray manifestations of infiltrate pulmonary tuberculosis. *Siberian Medical Review*. 2018;(2): 31-37. DOI: 10.20333/2500136-2018-2-31-37

### Введение

Лекарственная устойчивость (ЛУ) и жизнеспособность микобактерий туберкулеза (МБТ) – их важнейшие биологические свойства и показатели эпидемиологической напряженности по туберкулезу в регионе [1, 2]. Характерной особенностью современной эпидемиологической ситуации является повсеместное распространение ЛУ-штаммов МБТ [3-5]. Особого внимания заслуживает первичная множественная ЛУ (МЛУ), уровень которой постоянно растет [6, 7], что может стать основной причиной снижения эффективности лечения, развития летальных исходов [8] и, соответственно, повышения показателя смертности от туберкулеза в современных условиях [9-11]. Установлено, что характер популяции МБТ влияет также на тяжесть течения заболевания и распространенность специфического процесса в легких [12]: туберкулез, вызванный МБТ с первичной ЛУ, и особенно МЛУ, характеризуется яркой клинической картиной, выраженными физикальными изменениями, частой регистрацией осложнений и внелегочной локализации процесса, а также значительными изменениями лабораторных показателей [13-17].

Изучение другого биологического свойства МБТ, – жизнеспособности по скорости и массивности роста, показало преобладание культур с высокой скоростью и массивностью роста в современных условиях [18], что оказывает влияние на распространенность специфического процесса в легких и, соответственно, на эффективность лечения и прогноз исхода заболевания. Так, А.О. Барнауловым (2011) было доказано, что туберкулезный процесс, вызванный высоко жизнеспособными МБТ, характеризуется распространенными двухсторонними поражениями, обильным бактериовыделением и значимыми изменениями периферической крови [19].

Следовательно, имеется достаточное количество исследований, результаты которых свидетельствуют о том, что такие биологические свойства МБТ как ЛУ и жизнеспособность в значительной мере определяют не только характер течения специфического процесса у конкретного больного, но и оказывают значительное влияние на эпидемиологию туберкулеза в целом. Однако вопрос о взаимосвязи этих двух биологических свойств МБТ остается открытым.

Так, исследованиями Б. И. Вишневого с соавт. (2016) показано, что массивное бактериовыделение при МЛУ и ШЛУ возбудителя наблюдалось в 2 раза чаще, чем при сохранении лекарственной чувствительности [1]; по данным других авторов взаимосвязь между жизнеспособностью и ЛУ МБТ не определяется [18, 20].

В этой связи изучение влияния биологических свойств МБТ (ЛУ и жизнеспособности), а также установление степени значимости каждого из них на течение туберкулезного процесса представляется нам актуальной проблемой.

Цель исследования: изучение степени влияния МЛУ и жизнеспособности МБТ на клинико-рентгенологические проявления инфильтративного туберкулеза легких (ИТЛ).

#### Материал и методы

В разработку взяты данные о 235 впервые выявленных больных ИТЛ, выделяющих МБТ и проходивших стационарный этап лечения в Красноярском краевом противотуберкулезном диспансере (КПТД) №1. Бактериовыделение установлено путем посева мокроты на питательную среду Левенштейна-Йенсена. Исследование проводилось в 3 этапа. На всех этапах изучались клинико-рентгенологические и лабораторные особенности ИТЛ с выделением на каждом этапе двух групп больных в зависимости от биологических свойств возбудителя: на первом, - в зависимости от вида ЛУ (I гр. – 66 больных с МЛУ или ШЛУ МБТ; II гр. – 169 больных, выделяющих лекарственно-чувствительные (ЛЧ) МБТ, а также МБТ с моно- и полирезистентностью); на втором, - в зависимости от степени жизнеспособности МБТ (III гр. – 88 больных с высокой жизнеспособностью МБТ; IV гр. – 54 больных с низкой жизнеспособностью МБТ); на третьем, - в зависимости от степени жизнеспособности и характера ЛУ (V гр. – 59 больных с ЛЧ, моно- и полирезистентными МБТ высокой жизнеспособности; VI гр. – 13 больных с МЛУ и ШЛУ МБТ низкой жизнеспособности).

В каждой группе анализировались особенности начала ИТЛ (бессимптомное, острое и подострое), сочетание поражения легочной ткани со специфическим поражением других органов, клинические проявления интоксикационного и бронхолегочного синдромов, рентгенологические проявления ИТЛ (объем поражения, наличие распада легочной ткани и бронхогенного обсеменения), лабораторные данные (лейкоцитоз, лимфопения, лимфоцитоз, увеличение СОЭ).

Определение ЛУ МБТ проводилось методом абсолютных концентраций на плотной яичной питательной среде Левенштейна-Йенсена. Устойчивость к одному противотуберкулезному препарату (ПТП) определялась как монорезистентность. Наличие ЛУ

к двум и более лекарственным препаратам расценивалось как полирезистентность; штаммы, обладающие ЛУ одновременно к изониазиду и рифампицину, независимо от наличия устойчивости к другим ПТП, обозначались как штаммы с МЛУ; штаммы, обладающие сочетанной устойчивостью к изониазиду, рифампицину, фторхинолонам и канамицину и/или амикацину и/или капреомицину, независимо от наличия устойчивости к другим ПТП, обозначались как штаммы с широкой ЛУ (ШЛУ). Степень жизнеспособности возбудителя определялась следующим образом: МБТ с высокой жизнеспособностью – рост более 100 колоний со скоростью менее 30 суток; с умеренной, – рост менее 100 колоний со скоростью менее 30 суток или рост более 100 колоний со скоростью более 30 суток; с низкой, – рост менее 20 колоний со скоростью более 30 суток. Микробиологические исследования проводились в бактериологической лаборатории КПТД №1.

Результаты представлены в процентах и их стандартной ошибкой ( $\% \pm S\%$ ). Определение статистической значимости различий между группами производилось с помощью критерия Хи-квадрат (если абсолютные значения таблиц сопряженности были более 10), критерия Хи-квадрат с поправкой Йетса (если хотя бы одно из абсолютных значений таблицы сопряженности было от 5 до 10, при остальных значениях более 10), точного критерия Фишера (если хотя бы одно из абсолютных значений таблицы сопряженности было менее 5). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

При сравнении I и II гр. различий в особенностях начала заболевания, в сочетанном поражении легочной ткани и других органов, в проявлениях интоксикационного и бронхолегочного синдромов не выявлено; исключение составило лишь наличие болей в грудной клетке (I гр. –  $23,1 \pm 3,2\%$ ; II гр. –  $10,6 \pm 3,8\%$ ;  $p = 0,047$ ). Не установлено статистически значимых различий и в рентгенологических проявлениях ИТЛ и показателях гемограммы. Таким образом, в отличие от результатов, полученных другими авторами [16, 17], по нашим данным наличие МЛУ МБТ не оказывало существенного влияния на клинико-рентгенологические проявления ИТЛ.

Сравнение III и IV гр. позволило установить выраженные статистически значимые различия клинико-рентгенологических проявлений ИТЛ. Так, доля бессимптомного начала заболевания у больных III гр. была меньше ( $11,4 \pm 3,4\%$  против  $33,3 \pm 6,4\%$ ;  $p < 0,001$ ). Повышение температуры тела до субфебрильной и фебрильной имелось у  $46,6 \pm 5,3\%$  больных III гр. против  $29,6 \pm 6,2\%$  в IV ( $p = 0,045$ ); удельный вес больных

с наличием слабости в III гр. также был статистически значимо больше, чем в IV (соответственно  $48,9 \pm 5,3$  % против  $24,1 \pm 5,8$  %;  $p < 0,001$ ).

Анализ бронхолегочной симптоматики показал, что у больных III гр. выше удельный вес продуктивного характера кашля ( $58,0 \pm 5,3$  % против  $37,0 \pm 6,6$  %;  $p = 0,016$ ), измененного характера дыхания ( $90,9 \pm 3,1$  % против  $70,4 \pm 6,2$  %;  $p = 0,002$ ), катаральных явлений в легких ( $42,0 \pm 5,3$  % против  $18,5 \pm 5,3$  %;  $p = 0,004$ ).

Более выраженные клинические проявления ИТЛ у больных III гр. были связаны с высокой долей распространенных процессов (рис. 1). Так, в III гр., по сравнению с IV, выше удельный вес процессов, захватывающих долю легкого ( $56,8 \pm 5,3$  % против  $37,0 \pm 6,6$  %;  $p = 0,022$ ) и более ( $38,6 \pm 5,2$  % против  $13,0 \pm 4,6$  %;  $p = 0,002$ ), и ниже ограниченных бисегментарных поражений ( $4,5 \pm 2,2$  % против  $50,0 \pm 6,8$  %;  $p < 0,001$ ); соответственно, и распад легочной ткани наблюдался в  $93,2 \pm 2,7$  % и в  $64,8 \pm 6,5$  % ( $p < 0,001$ ). Также в III гр. была больше доля процессов с бронхогенным обсеменением ( $59,1 \pm 5,2$  % против  $13,0 \pm 4,6$  % в IV гр.;  $p < 0,001$ ).

Более выраженные клиничко-рентгенологические проявления ИТЛ у больных III гр. отразились и на показателях гемограммы. Удельный вес больных с лейкоцитозом (рис. 2) был выше в III гр., чем IV ( $30,7 \pm 4,9$  % против  $14,8 \pm 4,8$  %;  $p = 0,049$ ); также у этих больных чаще отмечалось значительное ( $> 30$  мм/час) увеличение СОЭ ( $70,5 \pm 4,9$  % против  $46,3 \pm 6,8$  %;  $p = 0,004$ ).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что жизнеспособность возбудителя оказывает существенное влияние на клиничко-рентгенологические проявления ИТЛ, и у больных с высокой жизнеспособностью МБТ, они носят значительно более выраженный характер, что соответствует полученным нами ранее данным [21], и подтверждает наличие связи между вирулентностью и степенью жизнеспособности возбудителя [19].

При сравнении V и VI гр. также установлены выраженные статистически значимые различия клиничко-рентгенологических проявлений ИТЛ. Так, у больных V гр. значительно реже отмечалась доля бессимптомного начала заболевания ( $6,8 \pm 3,3$  % против  $30,8 \pm 12,8$  %;  $p = 0,030$ ). В проявлениях интоксикационного синдрома также установлены статистически значимые различия (рис. 3): так, слабость имела у  $52,5 \pm 6,5$  % больных V гр. против  $15,4 \pm 10,0$  % VI гр. ( $p = 0,028$ ), а снижение веса наблюдалось только в V гр. ( $33,9 \pm 6,2$  %;  $p = 0,014$ ).

Вышеперечисленные различия в клинической картине связаны с тем, что у больных V гр., по сравнению с VI, выше удельный вес распространенных

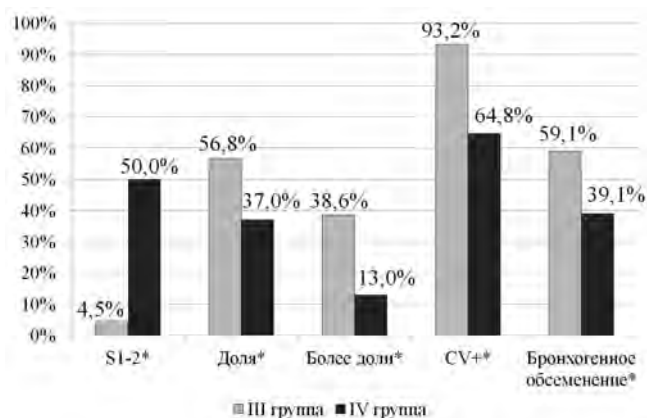


Рисунок 1. Рентгенологическая характеристика ИТЛ у больных III и IV групп.

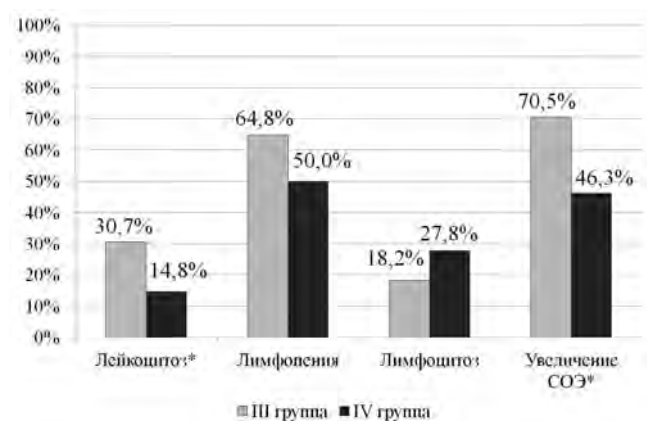


Рисунок 2. Изменения гемограммы у больных ИТЛ III и IV групп.

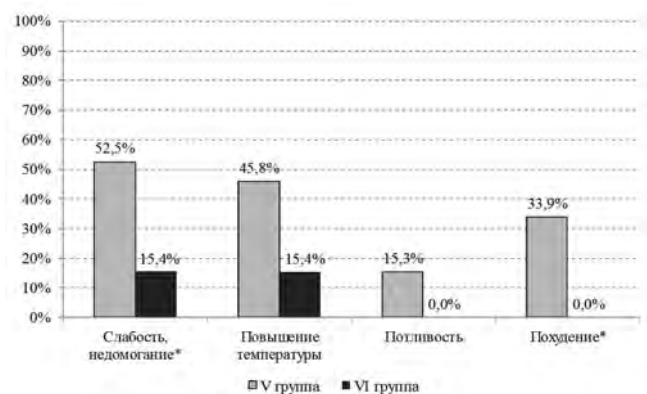


Рисунок 3. Проявления интоксикационного синдрома у больных ИТЛ V и VI групп.

процессов, захватывающих более доли легкого ( $39,0 \pm 6,3$  % против  $7,7 \pm 7,4$  %;  $p = 0,048$ ) и ниже, - ограниченных бисегментарных поражений ( $3,4 \pm 2,4$  % против  $53,8 \pm 13,8$  %;  $p < 0,001$ ). Выше в V гр. и удельный вес деструктивных процессов:  $93,2 \pm 3,3$  % против  $38,5 \pm 13,5$  % в VI гр. ( $p < 0,001$ ); последнее отразилось

и на наличии бронхогенного обсеменения: в VI гр. не зарегистрировано ни одного его случая, в то время как в V гр. оно имелось у  $67,8 \pm 6,1$  % больных ( $p < 0,001$ ) (рис. 4).

Немаловажное значение имеет и выраженное угнетение иммунитета у больных V гр., о котором косвенно позволяет судить удельный вес больных с наличием лимфопении: доля пациентов с лимфопенией была выше в V гр. ( $66,1 \pm 6,2$  % против  $30,8 \pm 12,8$  %;  $p = 0,028$ ), а с лимфоцитозом, наоборот, в VI гр. ( $53,8 \pm 13,8$  % против  $18,6 \pm 5,1$  %;  $p = 0,013$ ) (рис. 5). Чаще у больных V гр. отмечалось значительное ( $>30$  мм/час) увеличение СОЭ ( $76,3 \pm 5,5$  % против  $30,8 \pm 12,8$  %;  $p = 0,002$ ). Следовательно, по нашим данным определяющим фактором выраженности клинико-рентгенологических проявлений ИТЛ является не характер ЛУ возбудителя, а степень его жизнеспособности.

### Заключение

Среди больных ИТЛ, выделяющих МБТ с высокой жизнеспособностью, определяются более выраженные клинико-рентгенологические проявления, заключающиеся в более частом повышении температуры тела, наличии слабости, кашля, измененного характера дыхания и катаральных явлений в легких. Помимо этого, специфический процесс у таких пациентов чаще носит распространенный характер, сопровождающиеся распадом легочной ткани, а также чаще характеризуется такими лабораторными проявлениями как лейкоцитоз и увеличение СОЭ.

Таким образом, биологические свойства МБТ оказывают статистически значимое влияние на клинико-рентгенологические проявления ИТЛ, при этом степень жизнеспособности МБТ в значительно большей мере определяет клиническую и рентгенологическую картину ИТЛ, чем наличие МЛУ и ШЛУ возбудителя.

### Литература/References

1. Вишневецкий БИ, Маничева ОА, Яблонский ПК. Вирулентность *Mycobacterium tuberculosis*. *Инфекция и иммунитет*. 2014;(4):319-30. [Vishnevskiy BI, Manicheva OA, Yablonskiy PK. The virulence of *Mycobacterium tuberculosis*. *Infection and Immunity*. 2014;(4):319-30. (In Russian)]
2. Корецкая НМ, Чушкина АА, Наркевич АН. Динамика первичной лекарственной резистентности микобактерий при инфильтративном туберкулезе. *Сибирское медицинское обозрение*. 2013;(1):66-9. [Koretskaya NM, Chushkina AA, Narkevich AN. Dynamics of primary drug resistance of mycobacteria in infiltrative tuberculosis. *Siberian Medical Review*. 2013;(1):66-9. (In Russian)] DOI: 10.20333/25000136-2013-1-66-69

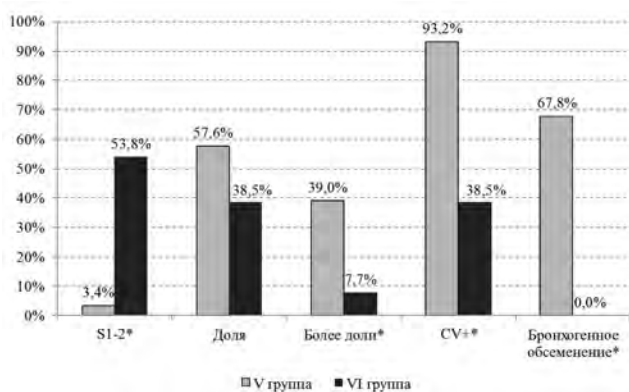


Рисунок 4. Рентгенологическая характеристика ИТЛ у больных V и VI групп.

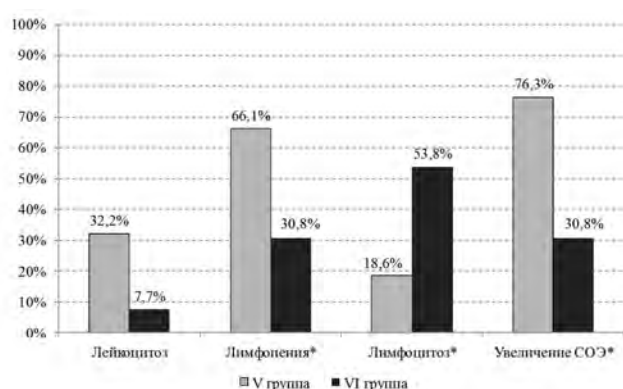


Рисунок 5. Изменения гемограммы у больных ИТЛ V и VI групп.

3. Пунга ВВ, Русакова ЛИ, Пузанов ВА, Якимова МА, Путова ЭВ. Распространенность туберкулеза с лекарственной устойчивостью. *Туберкулез и болезни легких*. 2011;(10):6-15. [Punga VV, Rusakova LI, Puzanov VA, Yakimova MA, Putova EV. The prevalence of drug-resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2011;(10):6-15. (In Russian)]

4. Смаилова ГА, Сагнтаева ГЛ. Частота полирезистентности возбудителя у впервые выявленных больных туберкулезом легких. *Туберкулез и болезни легких*. 2015;(6):140. [Smailova GA, Sagintaeva GL. The frequency of polirezistentnami of the pathogen in newly revealed patients with tuberculosis of the lungs. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2015;(6):140. (In Russian)]

5. Шилова МВ. Туберкулез в России в 2014 году. М.: Перо; 2015. 240 с. [Shilova MV. Tuberculosis in Russia in 2014. Moscow: Pero; 2015. 240 p. (In Russian)]

6. Лопухов ПД, Кирьянова ЕВ. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью. *Инфекционные болезни*. 2014;(1):179-80. [Lopukhov PD, Kir'yanova EV. Multi-drug resistant tuberculosis. *Infectious Diseases*. 2014;(1):179-80. (In Russian)]

7. Яковлева ЛП, Бурнашева АУ, Кондратьева М.Н. Ситуация по туберкулезу с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Республике Саха (Якутия). *Туберкулез и болезни легких*. 2015;(7):168-9. [Yakovleva LP, Burnasheva AU, Kondrat'eva M.N. The situation of tuberculosis with multiple drug resistance of the pathogen in the Republic of Sakha (Yakutia). *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2015;(7):168-9. (In Russian)]
8. Рогожина НА, Лямина ЕЛ, Дзюба АИ, Долгова АА. Оценка эпидемиологической опасности больных с хронически активным течением туберкулеза, приведшим к летальному исходу. *Туберкулез и болезни легких*. 2015;(6):124-5. [Rogozhina NA, Lyamina EL, Dzyuba AI, Dolgova AA. Assessment of the epidemiological risk of patients with chronically active tuberculosis, which led to death. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2015;(6):124-5. (In Russian)]
9. Аксютин ЛП, Пасечник ОА. Эпидемиологическое значение микобактерий туберкулеза, циркулирующих на территории Омской области. *Туберкулез и болезни легких*. 2015;(6):12-4. [Aksyutina LP, Pasechnik OA. The epidemiological significance of Mycobacterium tuberculosis circulating in the territory of Omsk region. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2015;(6):12-4. (In Russian)]
10. Ревякина ОВ, Филиппова ОП, Алексеева ТВ. Анализ результатов лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах. *Туберкулез и болезни легких*. 2015;(6):121-2. [Revyakina OV, Filippova OP, Alekseeva TV. Analysis of treatment results of TB patients with multi-drug resistant pathogen in the Siberian and far Eastern Federal districts. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2015;(6):121-2. (In Russian)]
11. Ягафарова РК, Азаматова ММ, Аминев ХК, Даминов ЭА, Сидоренко ГМ. Динамика основных эпидемиологических показателей по туберкулезу в Республике Башкортостан. *Туберкулез и болезни легких*. 2011;(5):249. [Yagafarova RK, Azamatova MM, Aminev KhK, Daminov EA, Sidorenko GM. Dynamics of the main epidemiological indicators of tuberculosis in the Republic of Bashkortostan. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2011;(5):249. (In Russian)]
12. Воробьева ОА. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза – современные взгляды на проблему. *Сибирский медицинский журнал* (Иркутск). 2008;(2):5-8. [Vorob'eva OA. Drug resistance of tuberculosis mycobacteria-modern views on the problem. *Siberian Medical Journal* (Irkutsk). 2008;(2):5-8. (In Russian)]
13. Вишневский БИ, Маничева ОА, Мельникова НН, Догонадзе МЗ, Стеклова ЛН, Иноземцева АИ. Бактериальная нагрузка респираторного и операционного материала при туберкулезе органов дыхания с сохраненной лекарственной чувствительностью, множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. *Туберкулез и социально-значимые заболевания*. 2016;(2):44-8. [Vishnevskiy BI, Manicheva OA, Mel'nikova NN, Dogonadze MZ, Steklova LN, Inozemtseva AI. The bacterial load of respiratory and surgical material in tuberculosis of respiratory organs with the preserved drug sensitivity, multiple and extensive drug resistant pathogen. *Tuberculosis and Socially Significant Diseases*. 2016;(2):44-8. (In Russian)]
14. Волобуева ЕМ, Севастьянова НА, Федосеева ПЕ, Никифоренко НС. Клинические аспекты лекарственно-устойчивого туберкулеза легких по материалам стационара противотуберкулезного диспансера. *Туберкулез и болезни легких*. 2011;(4):91-2. [Volobueva EM, Sevast'yanova NA, Fedoseeva PE, Nikiforenko NS. Clinical aspects of drug-resistant pulmonary tuberculosis based on inpatient TB dispensary. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2011;(4):91-2. (In Russian)]
15. Мякишева ТВ. Социальный статус, клиничко-рентгенологические проявления впервые выявленного туберкулеза легких у больных молодого возраста с лекарственной устойчивостью микобактерий. *Сибирский медицинский журнал* (Томск). 2012;(1):160-4. [Myakisheva TV. Social status, clinical and radiological manifestations of newly diagnosed pulmonary tuberculosis in young patients with drug resistance of mycobacteria. *Siberian Medical Journal* (Tomsk). 2012;(1):160-4. (In Russian)]
16. Мякишева ТВ, Мишин ВЮ. Впервые выявленный туберкулез легких у больных молодого возраста с различным характером лекарственной устойчивости возбудителя. *Туберкулез и болезни легких*. 2011;(5):66-7. [Myakisheva TV, Mishin VYu. For the first time revealed pulmonary tuberculosis in young patients with different nature of drug resistance of the pathogen. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2011;(5):66-7. (In Russian)]
17. Рывняк ЛП, Саин ДО, Хайдаролы ИН, Кривенко ГТ, Тудос ТП, Журжа ЛА, Чебану СИ, Кула ЕН, Марущак ИВ, Круду ВН, Морару НН. Некоторые аспекты туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Республике Молдова. *Туберкулез и болезни легких*. 2011;(5):141-2. [Ryvnyak LP, Sain DO, Khaydaroly IN, Krivenko GT, Tudos TP, Zhurzha LA, Chebanu SI, Kula EN, Marushchak IV, Krudu VN, Moraru NN. Some aspects of multi-drug resistant tuberculosis in the Republic of Moldova. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2011;(5):141-2. (In Russian)]
18. Маничева ОА, Догонадзе МЗ, Барнаулов АО, Мокроусов ИВ, Вязовая АА, Журавлев ВЮ, Оттен ТФ, Нарвская ОВ, Вишневский БИ. Микобактерия туберкулеза: генотип, лекарственная чувствительность, мутации, жизнеспособность, цитотоксичность. *Туберкулез и болезни легких*. 2011;(5):42. [Manicheva OA, Dogonadze MZ, Barnaulov AO, Mokrousov IV, Vyazovaya AA, Zhuravlev VYu, Otten TF, Narvskaya OV, Vishnevskiy BI. Mycobacterium tuberculosis: genotype, drug sensitivity, mutations, viability, cytotoxicity. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2011;(5):42. (In Russian)]

drug sensitivity, mutations, viability, cytotoxicity. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2011;(5):42. (In Russian)]

19. Барнаулов АО, Вишневицкий БИ, Маничева ОА, Павлова МВ, Сапожникова НВ. Значение цитотоксичности возбудителя в клиническом течении туберкулеза легких. *Вестник новых медицинских технологий*. 2010;(4):41-3. [Barnaulov AO, Vishnevskiy BI, Manicheva OA, Pavlova MV, Sapozhnikova NV. The significance of cytotoxicity of the pathogen in the clinical course of pulmonary tuberculosis. *Journal of New Medical Technologies*. 2010;(4):41-3. (In Russian)]

20. Алексеева ГИ, Павлов НГ, Черных МВ, Яковлева МВ, Иванова ЕИ. Оценка лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза и массивности бактериовыделения у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания. *Туберкулез и болезни легких*. 2015;(7):16-7. [Alekseeva GI, Pavlov NG, Chernykh MV, Yakovleva MV, Ivanova EI. Evaluation of drug resistance of Mycobacterium tuberculosis and massiveness of the bacterial excretion in newly revealed patients with tuberculosis of respiratory organs. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2015;(7):16-7. (In Russian)]

21. Корецкая НМ, Наркевич АА, Наркевич АН. Динамические изменения жизнеспособности микобактерий и ее влияние на клинические проявления инфильтративного туберкулеза легких. *Академический журнал Западной Сибири*. 2015;(1):52-3. [Koretskaya NM, Narkevich AA, Narkevich AN. Dynamic changes in the viability of mycobacteria and its impact on the clinical manifestations of infiltrative pulmonary tuberculosis. *Academic Journal of Western Siberia*. 2015;(1):52-3. (In Russian)]

### Сведения об авторах

Наркевич Анна Александровна, ассистент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; тел.: +7(391)2617682; e-mail: anna\_chushkina@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4428-5429>

Корецкая Наталья Михайловна, д.м.н., профессор, врач-фтизиатр, Медико-санитарная часть № 24, адрес: Российская Федерация, 660036, г. Красноярск, ул. Академгородок, д. 56а, стр. 1; тел.: +7(391)2205048; e-mail: [fkuzmsch24@mail.ru](mailto:fkuzmsch24@mail.ru), <http://orcid.org/0000-0002-2332-912X>

Наркевич Артем Николаевич, к.м.н., доцент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; тел.: +7-(391)2200389; e-mail: [narkevichart@gmail.com](mailto:narkevichart@gmail.com), <http://orcid.org/0000-0002-1489-5058>

### Author Information

Anna A. Narkevich, Assistant, Professor V. F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2617682; e-mail: [anna\\_chushkina@mail.ru](mailto:anna_chushkina@mail.ru), <http://orcid.org/0000-0002-4428-5429>

Natalya M. Koretskaya, Dr.Med.Sci., Professor, Medical-Sanitary Unit No. 24; Address: 56 "a", build. 1, Akademgorodok, Krasnoyarsk, 660036, Russian Federation; Phone: +7(391)2205048; e-mail: [fkuzmsch24@mail.ru](mailto:fkuzmsch24@mail.ru), <http://orcid.org/0000-0002-2332-912X>

Artyom N. Narkevich, Cand. Med. Sci., Associate Professor, Professor V. F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7-(391)2200389; e-mail: [narkevichart@gmail.com](mailto:narkevichart@gmail.com), <http://orcid.org/0000-0002-1489-5058>

Поступила 22.01.2018 г.  
Принята к печати 13.02.2018 г.

© ШПАГИНА Л. А., КОТОВА О. С., САРАСКИНА Л. Е., ЕРМАКОВА М. А.

УДК 616.24-036.12-057:613.632.4/.633

DOI: 10.20333/2500136-2018-2-37-45

## ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОЧНО-МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Л. А. Шпагина<sup>1</sup>, О. С. Котова<sup>1</sup>, Л. Е. Сараскина<sup>2</sup>, М. А. Ермакова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск 630051, Российская Федерация

<sup>2</sup>Сибирский федеральный университет, Красноярск 660075, Российская Федерация

<sup>3</sup>Медицинский университет «Реавиз», Москва 107564, Российская Федерация

**Цель исследования.** Изучение механизмов воспаления при профессиональной хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в условиях воздействия токсичных газов или неорганической пыли.

**Материал и методы.** Дизайн - одноцентровое проспективное когортное наблюдательное исследование больных профессиональной ХОБЛ от действия токсичных газов (n=55) и неорганической пыли (n=101). Группа сравнения - больные ХОБЛ курильщики табака (n=103), контрольная - условно здоровые лица (n=99). Диагноз ХОБЛ - критерии GOLD 2011-2017. Определяли концентрации в системной циркуляции провоспалительных цитокинов, факторов роста, молекул систем протеиназы-антипротеиназы, оксиданты-антиоксиданты, эндотелиальных факторов, Д-димеров методом твердофазного иммуноферментного анализа. Влияние производственного фактора на клеточный состав лаважной жидкости и сывороточные концентрации молекул биомеханизма развития ХОБЛ устанавливали методом ковариационного дисперсионного анализа.

**Результаты.** При ХОБЛ от действия токсичных газов преобладал эозинофильный тип воспаления (у 58 % больных), от действия пыли - пауцигранулоцитарный (у 70 % больных). Молекулярный паттерн воспаления при ХОБЛ от действия токсичных газов отличался повышением в системной циркуляции концентраций IL1 $\beta$ , MIF, TGF $\beta$ 1, MMP1 и MMP9, снижением VEGF A и оксида азота, при ХОБЛ от действия неорганической пыли - повышением FGF2 и 8-изо-PGF2 $\alpha$ . Во множественной регрессионной модели при ХОБЛ от действия токсичных газов ОФВ1 ассоциирован с MCP1 и TGF $\beta$ 1, от действия пыли - с IL1 $\beta$ . Выявленные различия позволяют говорить о влиянии производственного этиологического фактора на фенотип ХОБЛ за счет модификации эндотипа. Определены маркеры ХОБЛ от действия токсичных газов - сочетание сывороточных концентраций IL1 $\beta$  (B=0,027), TGF $\beta$ 1 (B=0,00009), VEGF A (B=-0,0003) и неорганической пыли - IL1 $\beta$  (B = 0,017), FGF2 (B=0,045).

**Заключение.** Производственный фактор влияет на особенности биомеханизма развития профессиональной ХОБЛ.