

Ингаляционная терапия сурфактантом в комплексном лечении туберкулеза легких: обзор клинических случаев

Е.П. Павленко^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-8794-9400>, pavl-co.eliza@yandex.ru

Н.В. Рачина²

С.В. Епифанова², <https://orcid.org/0000-0001-9467-7087>

¹ Курский государственный медицинский университет; 305041, Россия, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

² Областной клинический противотуберкулезный диспансер; 305511, Россия, Курская обл., Курский район, д. Щетинка

Резюме

В статье описываются клинические разборы пациентов с туберкулезом органов дыхания, находившихся на стационарном лечении в ОБУЗ «ОКПТД» г. Курска. Один из них находился в детском отделении для больных туберкулезом органов дыхания, а другой в 1-ом отделении для больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. В качестве патогенетической терапии в комплексном лечении туберкулеза легких, в интенсивную фазу противотуберкулезной химиотерапии, была добавлена ингаляционная терапия сурфактантом (лекарственный препарат сурфактант-БЛ лиофилизат для приготовления эмульсии по 75 мг, производства ООО «Биосурф», Россия) согласно инструкции к препарату. Лечение туберкулеза легких проводится путем многократных ингаляций препарата сурфактант-БЛ в составе комплексной терапии на фоне полностью развернутой терапии противотуберкулезными препаратами (ПТП), т. е. когда больному эмпирически или на основе данных о лекарственной чувствительности возбудителя подобраны 4–6 ПТП, которые в назначенной дозе и комбинации хорошо переносятся больным. Стоит отметить, что взрослый пациент за время прохождения интенсивной фазы противотуберкулезной химиотерапии, переболел COVID-19. На фоне ингаляционной терапии сурфактантом удалось стабилизировать клинко-рентгенологическое состояние больных, улучшить их самочувствие. Клинически это выразалось в уменьшении кашля, повышении толерантности к физическим нагрузкам. Например, по данным спирометрии при поступлении взрослого пациента и в динамике, показатель жизненной емкости легких (ЖЕЛ) с крайне резкого снижения (31,25%) повысился до 75%, что соответствовало очень легкому снижению. На данный момент пациент из детского отделения завершает курс противотуберкулезной терапии с малыми остаточными изменениями в легких, а взрослый пациент прооперирован в ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России по поводу установки клапанного аппарата бронха. Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод об успешном, патогенетически обоснованном применении сурфактанта-БЛ у пациентов с туберкулезом органов дыхания как детского, так и взрослого возраста.

Ключевые слова: сурфактант, множественная лекарственная устойчивость, широкая лекарственная устойчивость, туберкулез легких у детей, COVID-19

Для цитирования: Павленко Е.П., Рачина Н.В., Епифанова С.В. Ингаляционная терапия сурфактантом в комплексном лечении туберкулеза легких: обзор клинических случаев. *Медицинский совет.* 2022;16(23):190–196. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23->

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The surfactant inhaled therapy in a complex lung tuberculosis treatment: clinical reviews

Elizabeth P. Pavlenko^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-8794-9400>, pavl-co.eliza@yandex.ru

Natalia V. Rachina²

Svetlana V. Epifanova², <https://orcid.org/0000-0001-9467-7087>

¹ Kursk State Medical University; 3, K. Marks St., Kursk, 305041, Russia

² Regional Clinical Antituberculosis Center; v. Shchetinka, Kursk District, Kursk Oblast, 305511, Russia

Abstract

The article describes the clinical case reports of patients with respiratory tuberculosis who were hospitalized at the Regional Clinical Antituberculosis Center in Kursk. One of them was in the pediatric department for patients with tuberculosis of respiratory organs and the other in the 1st department for patients with multidrug-resistant tuberculosis. As pathogenetic therapy in the complex treatment of pulmonary tuberculosis, in the intensive phase of anti-tuberculosis chemotherapy, we added inhalation therapy with surfactant (medicinal product surfactant-BL lyophilisate for emulsion preparation, 75 mg, manufactured by Biosurf LLC, Russia) according to the instructions to the drug. Treatment of pulmonary tuberculosis is performed by multiple inhalations of surfactant-BL as part of complex therapy against the background of fully deployed antituberculosis drugs (ATD), i.e. when the patient empirically or based on data on drug sensitivity of the pathogen is selected 4-6 ATD that are well tolerat-

ed by the patient in the prescribed dose and combination. It should be noted that an adult patient during the intensive phase of anti-tuberculosis chemotherapy had COVID-19. Against the background of inhalation therapy with surfactant, it was possible to stabilize the clinical and radiological condition of the patients, and to improve their condition. Clinically it was expressed in reduction of coughing, increase of tolerance to physical exertion. For example, according to spirometry data on the admission of an adult patient and in dynamics, the vital capacity index (VCI) increased from an extremely sharp decrease (31.25%) to 75%, which corresponded to a very mild decrease. At the moment the patient from the children's ward is completing a course of anti-tuberculosis therapy with small residual changes in the lungs, and the adult patient was operated on at the Russian Ministry of Health at the Federal State Budgetary Institution "National Research Center of Pulmonary Medicine" for installation of a bronchial valve. Based on the above, we can conclude about the successful, pathogenetically sound use of surfactant-BL in patients with respiratory tuberculosis in both children and adults.

Keywords: surfactant, multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB), extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB), COVID-19

For citation: Pavlenko E.P., Rachina N.V., Epifanova S.V. The surfactant inhaled therapy in a complex lung tuberculosis treatment: clinical reviews. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(23):190–196. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23>.

Conflict of interest: authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Туберкулез (ТБ) легких является серьезной проблемой общественного здравоохранения и считается одной из ведущих инфекционных причин смерти во многих частях мира с тяжелым бременем ТБ, в особенности ТБ с множественной и широкой лекарственной устойчивостью¹. Распространение ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) в течение последних лет в Российской Федерации представляет наиболее высокую эпидемиологическую опасность [1]. В первую очередь это связано с ежегодным ростом доли пациентов с МЛУ, в том числе пред-широкой лекарственной устойчивостью (пре-ШЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) возбудителя: с 13,0% среди впервые выявленных пациентов в 2009 г. до 31,5% в 2020 г. Известные противотуберкулезной службе контингенты бактериовыделителей («бациллярное ядро») также существенно пополнились пациентами с МЛУ возбудителя, которые в 2020 г. составили 60,7% от всех бактериовыделителей [2]. Почти треть населения инфицировано МБТ. Большинство людей имеют эффективный иммунный ответ, который контролирует, но не позволяет полностью ликвидировать первичную туберкулезную инфекцию. Реактивация в более позднем возрасте составляет более 80% активных случаев ТБ и основным источником передачи болезни является больной активным ТБ человек [3, 4]. Особое место в развитии ТБ занимают альвеолярные макрофаги. Они являются критическим начальным местом инфицирования. Вдыхаемая *M. tuberculosis* сталкивается с легочным сурфактантом, являющимся сложной смесью липидов и белков, секретируемых эпителиальными клетками альвеолярного типа II [5–7].

Поверхность альвеолярного эпителия сурфактанта играет важную биофизическую роль в поддержании альвеолярной стабильности и минимизации поверхностного натяжения во время дыхания [8, 9]. Легочный сурфактант представляет собой смесь 90% липидов 10% белка. Кроме хорошо известной роли в физиологии дыхания, легочный сурфактант является важным компонентом

легочной иммунной системы [10, 11]. Согласно недавним исследованиям, предполагается, что возбудитель *M. tuberculosis*, взаимодействуя с хозяином, включает как иммунные, так и физиологические аспекты легочного сурфактанта [12, 13]. Помимо иммунологических взаимодействий с сурфактантом, микобактериальные липиды клеточной стенки, особенно трегалоза, 6,6-димиколат или корд-фактор, ингибируют биофизическую активность сурфактанта в снижении поверхностного натяжения [14, 15]. Кроме того, корд-фактор может способствовать распространению вирулентных микобактерий на границе раздела воздух–вода и монослоя поверхностно-активных веществ (ПАВ) [16]. С другой стороны, взаимодействие всего легочного сурфактанта, а не отдельных компонентов, с *M. tuberculosis* приводит к значительной транскрипционной адаптации в *M. tuberculosis*, что характеризуется экспрессией липаз клеточной стенки, разрушающих фосфолипиды ПАВ [17, 18]. Учитывая эти начальные взаимодействия между ПАВ и *M. tuberculosis*, при нормальном функционировании сурфактанта, альвеолярные макрофаги и эпителиальные клетки II типа могут способствовать поглощению *M. tuberculosis* клетками альвеолярного эпителия и последующей инициацией адаптивного иммунитета в легком [19, 20]. Кроме того, противовоспалительные свойства сурфактанта могут в то же время «ослеплять» местную иммунную систему к присутствию низкого количества вдыхаемых *M. tuberculosis* [21, 22]. В связи с этим, нарушение катаболизма сурфактанта альвеолярными макрофагами при дефиците цитокинов, например гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора человека, связано с заметной восприимчивостью в виде обширного некроза тканей после острой аэрозольной инфекции *M. tuberculosis* [23, 24].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациентка А. 2004 г. р. (на момент госпитализации 17 лет). Впервые изменения в легких выявлены при прохождении очередного профилактического осмотра в августе 2021 г. Ранее ТБ легких не болела, контакт с больным ТБ отрицает. В сентябре 2021 г. была госпитализирована в противотуберкулезный диспансер, Курский

¹ WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva, World Health Organization 2021. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311389>.

район, деревня Щетинка (далее ОБУЗ «ОКПТД»), в дифференциально-диагностическое отделение для продолжения лечения, затем переведена в детское отделение для больных ТБ органов дыхания стационара для детей с диагнозом: «Инфильтративный туберкулез правого легкого, фаза обсеменения, МБТ (+), лекарственная устойчивость (ЛУ) к изониазиду (H). Группа диспансерного наблюдения (ГДН-I) для продолжения контролируемого лечения».

При поступлении жаловалась на сухой кашель.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от первой беременности, первых самостоятельных родов. Вес при рождении 3650 г. Житель Курской области. Вакцинация согласно национальному календарю. Материально-бытовые условия удовлетворительные. Аллергоанамнез не отягощен.

Объективный статус при поступлении: общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Положение тела активное. Сон не нарушен. Аппетит сохранен. Температура тела 36,3 °С. Рост 161 см, вес 56 кг, ЧДД 18 в мин. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 82 уд. в мин. Артериальное давление (АД) 120/80 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Отеков нет. Суставы не изменены. Физиологические отправления в норме.

Динамика туберкулиновых проб отражена в *табл.*

Анализ крови на маркеры гепатита В и С отрицательный, иммуноферментный анализ (ИФА) на сифилис и ВИЧ отрицательный, полимеразная цепная реакция (ПЦР) на коронавирус отрицательная. Общий анализ крови (ОАК) при поступлении: гемоглобин 120 г/л; эритроциты $4,57 \times 10^{12}$ /л; лейкоциты $6,5 \times 10^9$ /л; лимфоциты 19%, эозинофилы 1%, тромбоциты 199×10^9 /л; скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 4 мм/ч. Биохимический анализ крови: мочевины 3,7 ммоль/л; креатинин 63 мкмоль/л, глюкоза крови 5,7 ммоль/л; общий билирубин 3,9 ммоль/л; аспаратаминотрансфераза (АСТ) 12,8 ЕД/л; аланинаминотрансфераза (АЛТ) 11 ЕД/л; общий белок 69 г/л. Общий анализ мочи: цвет желтый, относительная плотность 1020, рН 5, белок и глюкоза не обнаружены; лейкоциты 2–3 в поле зрения; эпителий плоский – единичный в поле зрения. Электрокардиография (ЭКГ) и аудиография в норме. По заключению оториноларинголога и офтальмолога – здорова. Функция внешнего дыхания – в пределах нормы. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ ОБП), почек, щитовидной железы: ультразвуковые признаки увеличения размеров и повышение эхогенности паренхимы селезенки.

Компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК) при поступлении: при аксиальном сканировании в С 2, 6, 7, 8, 10 правого легкого визуализируются разнокалиберные мягкотканые очаговые и фокусные тени, сливающиеся в протяженный участок инфильтрации легочной ткани, неоднородный по структуре за счет просветов локально инфильтрированных и частично заполненных патологическим содержимым бронхов. В окружающей легочной ткани определяются слабо дифференцируемые участки локального понижения пневматизации

легочной паренхимы. Перикард локально утолщен до 6,0 мм небольшого количества жидкостного содержимого. Визуализируются единичные паратрахеальные лимфатические узлы до 12,0 мм в диаметре (*рис. 1*).

Исследование мокроты на *M. Tuberculosis*: методом люминесцентной микроскопии от 03.09.2021 – 3 + КУМ (кислотоустойчивые микобактерии обнаружены). Далее ежемесячные результаты отрицательны; методом посева анализатором ВАСТЕС высеяна туберкулезная культура; методом ПЦР (полимеразная цепная реакция) в реальном времени (РВ) ДНК МБТ обнаружена, единичные. ПЦР GeneXpert МБТ/Rif: ДНК МБТ обнаружена, уровень низкий R-чувствительный. Лекарственная чувствительность МБТ (промывные воды бронхов) на плотных средах – лекарственная устойчивость к изониазиду (H).

Решением центральной врачебной контрольной комиссии (ЦВКК) от сентября 2021 г. утверждено лечение во II режиме интенсивной фазы (ИФ) противотуберкулезной химиотерапии следующими препаратами: 3 мес. амикацин (Am), рифапентин (Rp), пипразинамид (Z), этамбутол (E), левофлоксацин (Lfx) в сопровождении ингаляцион-

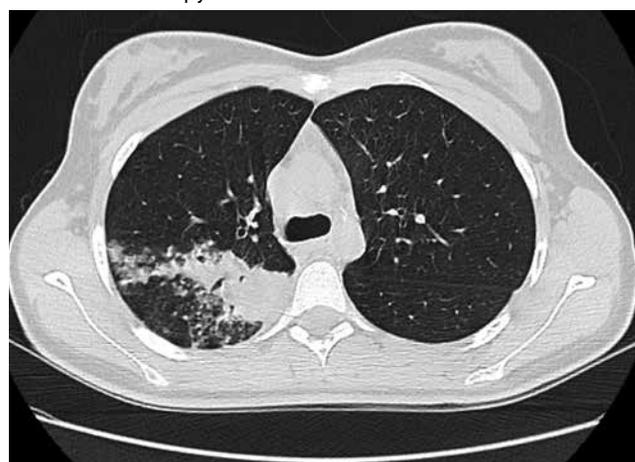
● **Таблица.** Динамика иммунологических проб (проба Манту и Диаскинтест (АТР))

● **Table.** Dynamics of immune tests (Mantoux test (PPD) and Diaskintest (RTA))

Реакция Манту с 2 ТЕ		Проба с антигеном рекомбинантным (АТР)	
Год	Результат	Год	Результат
2005	Папула 5 мм	2016–2018	Отрицательный
2006	Папула 9 мм	2019–2020	Нет данных
2007	Папула 8 мм	2016–2018	Папула 18 мм
2008	Папула 7 мм		
2009–2010	Папула 6 мм		
2011–2013	Нет данных		
2014	Отрицательный		
2015	Отрицательный		

● **Рисунок 1.** КТ-картина легких при поступлении

● **Figure 1.** CT-scan of the lungs before starting anti-tuberculosis chemotherapy



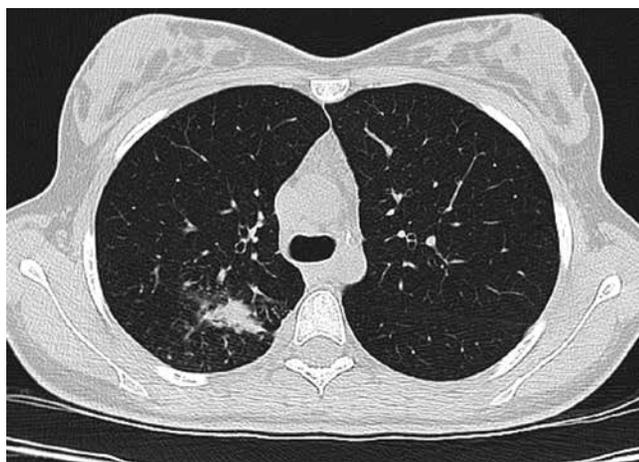
ной терапии сурфактантом-БЛ в ингаляциях по схеме: 25 мг 5 раз в нед. длительностью 14 дней, затем 25 мг 3 раза в нед. 6 нед. Общим количеством 28 ингаляций. РКТ ОГК выполнить через 3 мес.

РКТ ОГК в динамике через 3 мес. При аксиальном сканировании в S 2, 6, 7 правого легкого визуализируются разнокалиберные мягкотканые очаговые и фокусные тени, неоднородные по структуре за счет единичных просветов локально инфильтрированных и частично заполненных патологическим содержимым бронхов. Визуализируются единичные паратрахеальные лимфатические узлы до 12 мм в диаметре. Стоит отметить, что по сравнению с предыдущим КТ ОГК отмечается выраженная положительная динамика за счет рассасывания большей части инфильтративного компонента, уменьшения количества и размеров оставшихся очаговых теней в S6 правого легкого (рис. 2).

Решение ЦВКК от декабря 2021 г.: у ребенка отмечается некоторая положительная клинико-рентгенологическая динамика. ИФ продлить еще на 2 мес., отмена Am в связи с появлением болезненных постинъекционных уплотнений. Замена на теризидон (Trd). Контрольное ОГК в феврале 2022 г. Повторное ФВД также в пределах нормы. В качестве завершающего курса в январе 2022 г. назначалась ингаляционная терапия сурфактантом-БЛ по схеме 25 мг 3 раза в нед. (понедельник, среда, пятница), всего 6 ингаляций. РКТ ОГК от февраля 2022 г.: при аксиальном сканировании в S 2, 6 правого легкого визуализируются множественные разного размера мягкотканые очаговые тени. В базальном отделе S2 и верхушечной зоне S6 по ходу междолевой плевры легочная ткань уплотнена до 23 HU, возможно, формируется фиброз. Междолевая плевра утолщена, уплотнена. В сравнении с данными от предыдущего КТ ОГК отмечается выраженная положительная динамика за счет рассасывания большей части инфильтративного компонента, уменьшения количества и размеров оставшихся очаговых теней в S 2, 6 правого легкого. В ИФ режима II ХТ получено 150 доз: 3 Rp, Z, E, Lfx, Am, затем 3 Rp, Z, E, Lfx, Trd. Общие анализы крови, мочи, биохимический анализ крови при выписке без особенностей. ЭКГ, ФВД в норме. С конца

● **Рисунок 2.** КТ-картина легких через 3 мес. комплексного лечения

● **Figure 2.** CT-scan of the lungs after 3 month of complex of anti-tb treatment



февраля 2022 г. решением ЦВКК больная переведена на фазу продолжения, лечение в течение 6 мес.: Rp, Z, Lfx, Trd. Выписана на амбулаторное лечение.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациентка Е. 1984 г. р. Госпитализирована в ОБУЗ «ОКПТД» в октябре 2021 г. с жалобами на продуктивный кашель со слизисто-гноющей мокротой, одышку при небольшой нагрузке, смешанного генеза, постоянную боль в горле, осиплость голоса, фебрильную температуру тела до 38,0 °С преимущественно вечером, потливость, умеренную общую слабость, снижение аппетита, выраженное похудание. Анамнез заболевания: ранее ТБ легких не болела, контакт с больным ТБ отрицает. Считает себя больной в течение месяца, когда появились температура до 38,0 °С, кашель с мокротой, осиплость голоса, общая слабость. При рентгенологическом обследовании в поликлинике по месту жительства выявлены изменения в легких по типу «казеозной пневмонии». Из анамнеза жизни известно, что росла и развивалась в соответствии с полом и возрастом. Образование – незаконченное среднее. Не работает. Своего жилья не имеет. Находится в гражданском браке, детей нет. Питание неполноценное, злоупотребляет алкоголем эпизодически. Курение умеренное (до 1 пачки в день). Аллергоанамнез не отягощен. Данные объективного осмотра при поступлении: общее состояние средней степени тяжести, сознание ясное, кожные покровы бледные, теплые. Подкожно-жировой слой развит слабо. Рост 156 см, вес 43 кг. Отеков нет. Зев гиперемирован. Осиплость голоса. Дыхание жесткое, по всей поверхности легких выслушиваются сухие разнокалиберные хрипы. ЧДД 20 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 84 в мин. АД 90/60 мм рт.ст. Язык чистый, влажный. Живот мягкий. Безболезненный. Стул, диурез сохранены. Анализ крови на маркеры гепатита В отрицательный, С – положительный, иммуноферментный анализ (ИФА) на сифилис и ВИЧ отрицательный, полимеразная цепная реакция (ПЦР) на коронавирус отрицательная. ОАК при поступлении: гемоглобин 92 г/л; эритроциты $3,04 \times 10^{12}$ /л; лейкоциты $10,0 \times 10^9$ /л; лимфоциты 10%, эозинофилы 1%, тромбоциты 596×10^9 /л; скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 52 мм/ч. Биохимический анализ крови: мочевины 3,4 ммоль/л; глюкоза крови 4,5 ммоль/л; общий билирубин 1,0 ммоль/л; АСТ 32,6 ЕД/л; АЛТ 9,6 ЕД/л; общий белок 62 г/л. Общий анализ мочи: цвет соломенно-желтый, относительная плотность 1018, белок – 0,500, глюкоза не обнаружена; лейкоциты – 6–10–12 в поле зрения; эпителий плоский – 8–10 в поле зрения. ЭКГ – синусовая тахикардия, диффузные изменения в миокарде. По заключению оториноларинголога – искривление носовой перегородки, офтальмолога – миопия слабой степени. КТ ОГК при поступлении: по всем легочным полям, преимущественно в верхних отделах, визуализируются разнокалиберные мягкотканые очаговые тени, при слиянии формирующие протяженные сектора инфильтрации по ходу бронхо-сосудистых пучков, в структуре которых определяются разнокалиберные округлые «сухие» полости, с лока-

цией в S 1, 2 с двух сторон, в S 3, 4 и базальных сегментах нижней доли левого легкого, максимальный диаметр полости до 25 мм в S 4 левого легкого.

Функция внешнего дыхания при поступлении (ФВД) – значительное (2-й степени) нарушение легочной вентиляции по рестриктивному типу, резкое (3-й степени) – по обструктивному типу.

ФВД 26.08.2022 умеренное (1-й степени), нарушение легочной вентиляции по рестриктивному типу значительное (2-й степени) по обструктивному типу.

УЗИ ОБП 21.10.2021 – признаки диффузных изменений ткани печени по типу жировой инфильтрации, деформации желчного пузыря, диффузных изменений поджелудочной железы.

Микробиологическое исследование определения лекарственной чувствительности МБТ на средах MGIT: установлена устойчивость к Н, рифампицин (R), стрептомицин (Sm), этамбутол (E), пипразинамид (Z), капреомицин (Cm), амикацин (Am), канамицин (Km), офлоксацин (Ofx), левофлоксацин (Lfx), этионамид (Etо).

Решением ЦВКК от 19.10.2021 установлен диагноз: «Диссеминированный туберкулез легких, фаза инфильтрации и распада. МБТ+. Пре-ШЛУ Н R E Z Km Am Cm Ofx Lfx Mfx (0.5) Pto. Назначена противотуберкулезная терапия в 5 индивидуальном режиме интенсивной фазы (пре-ШЛУ МБТ) по схеме: бедаквилин (Bq) по схеме, линезолид (Lzd) 0,6, моксифлоксацин (Mfx) 0,8, (циклосерин) Cs-0,5, (имипенем с целастатином и амоксиклавом) Imp-2.0 Amx-1000 Trp (тиоуреидоиминотетилпиридиния перхлорат) – 0,4 в комбинации с курсом сурфактанта 2 мес.

Состояние больной в течение месяца оставалось стабильно средней степени тяжести, т. к. беспокоили кашель со слизистой мокротой, одышка в покое и температура 38 °С.

КТ ОГК 23.12.2021 – в периферических отделах нижних долей обоих легких визуализируются немногочисленные, слабо дифференцированные участки пневматизации по типу матового стекла (ориентировочный объем поражения правого легкого до 5%, левого легкого – до 3%). Средняя (неопределенная) вероятность пневмонии COVID-19 (рис. 3).

● **Рисунок 3.** КТ-картина COVID-19 пневмонии у пациента с туберкулезом легких

● **Figure 3.** CT-scan of the patient with COVID-19 and tuberculosis



К основному курсу противотуберкулезной химиотерапии были добавлены антибиотики широкого спектра, дезинтоксикационная терапия, а также терапия сурфактантом на 2 мес. по определенной методике. На фоне проводимого комплексного лечения состояние больной стабилизировалось, пациентка перестала жаловаться на кашель, ушла одышка, нормализовалась температура.

Неоднократно выполнялась КТ ОГК в динамике, в результате которого отмечалась выраженная положительная динамика с двух сторон за счет рассасывания значительной части инфильтративного компонента и жидкостного содержимого в плевральной полости справа, уменьшении количества мягкотканых очагов и размеров ВГЛУ. Каверна в верхней доле левого легкого увеличилась за счет ее очищения. Справа в верхней доле по-прежнему сохранялись полости распада. Данный процесс самостоятельной регенерации не подлежит, пациент был направлен на оперативное лечение в Москву. В октябре 2022 г. был установлен клапанный аппарат бронха в ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России.

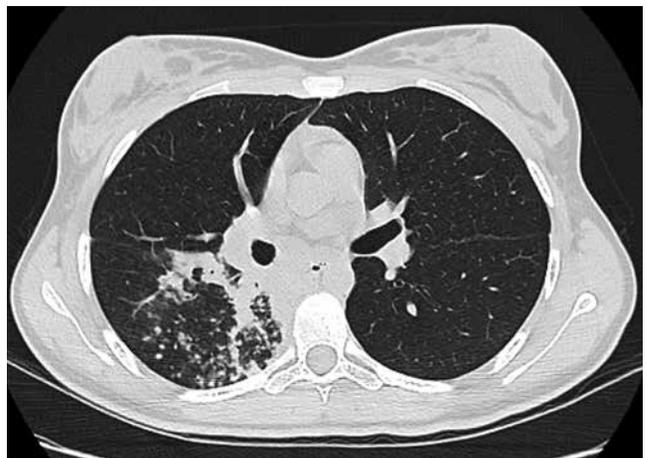
ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно инструкции по применению сурфактанта (Сурфактант-БЛ, ООО «Биосурф», Россия) при ТБ (после подбора многокомпонентной антимикобактериальной терапии) препарат вводится ингаляционно до или через 1,5–2 ч после приема пищи в дозе 25 мг 5 раз в нед. первые 2 нед., затем 3 раза в нед. в последующие 6 нед. Продолжительность курса 8 нед., что соответствует 28 ингаляциям. Во время проведения ингаляции, а также после, побочных эффектов не наблюдалось.

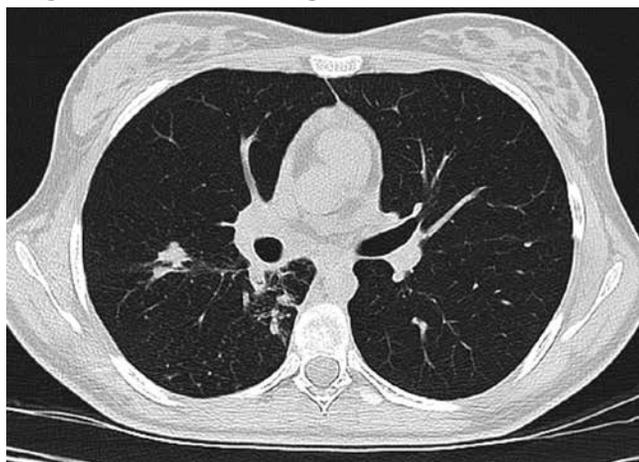
При сравнении КТ-картины первого пациента при поступлении и в динамике в S 2, 6 правого легкого визуализируются множественные очаги по типу «дерева в почках», склонные к слиянию и формированию инфильтратов в субплевральных отделах, паратрахеальные, бифуркационные, правые бронхопульмональные лимфоузлы увеличены до 10 мм. В полости перикарда локально по передней стенке жидкость толщиной до 5 мм (рис. 4).

● **Рисунок 4.** КТ-картина легких до начала терапии сурфактантом

● **Figure 4.** CT-scan of the lungs before the surfactant inhalation



- **Рисунок 5.** КТ-картина легких после ингаляции сурфактантом
- **Figure 5.** CT-scan of the lungs after the surfactant inhalation



На контрольном исследовании от 2022 г. после проведения полного курса ингаляционной терапии сурфактантом объем описанных изменений резко сократился: сохраняются немногочисленные мелкие очаги, более плотные, чем при первичном исследовании, инфильтрация легочной ткани сохраняется в S 2, объем ее уменьшился, в S 6 на месте инфильтративных изменений отмечается формирование фиброзных тяжистых изменений и дифференцируются мелкие плотные очаги. Размер лимфоузлов сократился до 5–6 мм. В полости перикарда патологической жидкости не определяется. КТ-картина с положительной динамикой (рис. 5).

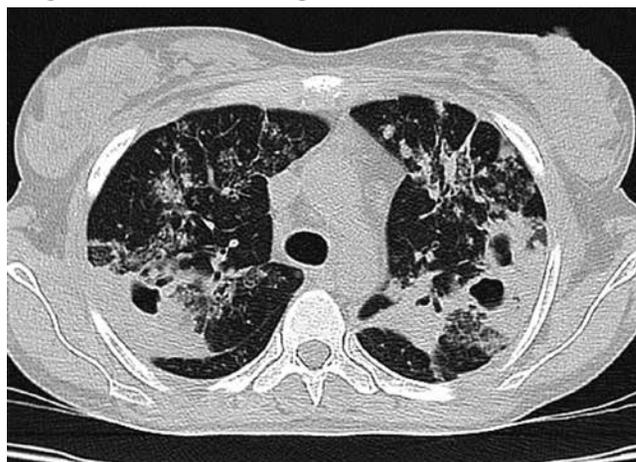
В случае второго пациента, при исследовании от декабря определяются обширные зоны инфильтрации, матового стекла, мелкие очаги и полости деструкции, визуализируются воздушные просветы бронхов (рис. 6).

В июне объем описанных изменений значительно сократился, сохраняется единичная тонкостенная полость в S 2 справа диаметром до 25 мм. Визуализируются участки уплотнения легочной ткани, формирующиеся фиброзные изменения тяжистой формы, плотные мелкие очаги, участки матового стекла (рис. 7).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанные клинические случаи продемонстрировали успешное, патогенетически обоснованное применение сурфактанта-БЛ у пациентов с ТБ органов дыхания: в первом случае – подростка с инфильтративным ТБ и ЛУ к Н, во втором – пациента с диссеминированным ТБ легких и пре-ШЛУ. Диагностика и лечение пациентов проводились на основании российских клинических рекоменда-

- **Рисунок 6.** КТ-картина легких до начала терапии сурфактантом
- **Figure 6.** CT-scan of the lungs before the surfactant inhalation



- **Рисунок 7.** КТ-картина легких после ингаляции сурфактантом
- **Figure 7.** CT-scan of the lungs after the surfactant inhalation



ций. Курсовое применение сурфактанта согласно инструкции по применению в комплексной терапии с основным курсом противотуберкулезной химиотерапии позволило значительно уменьшить инфильтрацию легочной ткани, что клинически выразалось в неосложненном течении COVID-19 у пациентки с деструктивным типом ТБ. Что касается пациента детского возраста, удалось избежать негативного сценария, а именно распада легочной ткани. По истечении полного курса терапии на месте обширной инфильтрации легочной ткани остался незначительный участок фиброза, что в дальнейшем никак не отразится на нормальном функционировании организма. 

Поступила / Received 08.11.2022
Поступила после рецензирования / Revised 23.11.2022
Принята в печать / Accepted 30.11.2022

Список литературы / References

1. Маркелов Ю.М., Лесонен А.С., Костина О. Фармакоэкономический анализ эффективности лечения пациентов с впервые выявленным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью при введении клиент-ориентированного подхода. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2019;(2):51–56. <https://doi.org/10.21626/vestnik/2019-2/05>. Markelov Yu.M., Lesonen A.S., Kostina O. Pharmacoeconomic evaluation of treatment effectiveness after introducing a client-oriented approach for patients with primary multidrug resistant tuberculosis. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2019;(2):51–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.21626/vestnik/2019-2/05>.
2. Нецаева О.Б., Сон И.М., Гордина А.В., Стерликов С.А., Кучерявая Д.А., Дергачёв А.В., Пономарёв С.Б. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2019–2020 гг. М.: Центральный научно-исследовательский институт организации

- и информатизации здравоохранения; 2021. 112 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=46584732>.
Nechaeva O.B., Son I.M., Gordina A.V., Sterlikov S.A., Kucheryavaya D.A., Dergachyov A.V., Ponomaryov S.B. *Resources and activities of antituberculosis organizations in the Russian Federation in 2019–2020*. Moscow: Federal Research Institute for Health Care Organization and Information; 2021. 112 с. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=46584732>.
- Hunter R.L., Jagannath C., Actor J.K. Pathology of postprimary tuberculosis in humans and mice: contradiction of long-held beliefs. *Tuberculosis (Edinb)*. 2007;87(4):267–278. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2006.11.003>.
 - North R.J., Jung Y.J. Immunity to tuberculosis. *Annu Rev Immunol*. 2004;22(5):599–623. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.22.012703.104635>.
 - Schwab U., Rohde K.H., Wang Z., Chess P.R., Notter R.H., Russell D.G. Transcriptional responses of Mycobacterium tuberculosis to lung surfactant. *Microb Pathog*. 2009;46(4):185–193. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2008.12.006>.
 - Szeliga J., Daniel D.S., Yang C.H., Sever-Chroneos Z., Jagannath C., Chroneos Z.C. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor-mediated innate responses in tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)*. 2008;88(1):7–20. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2007.08.009>.
 - Perez-Gil J. Structure of pulmonary surfactant membranes and films: the role of proteins and lipid-protein interactions. *Biochim Biophys Acta*. 2008;1778(7–8):1676–1695. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2008.05.003>.
 - Gille C., Spring B., Bernhard W., Gebhard C., Basile D., Lauber K. et al. Differential effect of surfactant and its saturated phosphatidylcholines on human blood macrophages. *J Lipid Res*. 2007;48(2):307–317. <https://doi.org/10.1194/jlr.M600451-JLR200>.
 - Wright J.R. Immunoregulatory functions of surfactant proteins. *Nat Rev Immunol*. 2005;5(1):58–68. <https://doi.org/10.1038/nri1528>.
 - Ерохин В.В., Лепеха Л.Н., Ерохина М.В., Ловачева О.В. *Сурфактантная система при туберкулезе легких*. М.: ФГБУ «ЦНИИТ» РАМН; 2013. 265 с. Режим доступа: https://istina.msu.ru/media/publications/book/fa1/62c/8046679/Surfaktantnaya_sistema_pri_tuberkulyoze_lyogkih.pdf.
Erokhin V.V., Lepexha L.N., Erokhina M.V., Lovacheva O.V. *Surfactant system in pulmonary tuberculosis*. Moscow: Central Tuberculosis Research Institute; 2013. 265 p. (In Russ.) Available at: https://istina.msu.ru/media/publications/book/fa1/62c/8046679/Surfaktantnaya_sistema_pri_tuberkulyoze_lyogkih.pdf.
 - Chimote G., Banerjee R. Effect of mycolic acid on surface activity of binary surfactant lipid monolayers. *J Colloid Interface Sci*. 2008;328(2):288–298. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2008.08.022>.
 - Wang Z., Schwab U., Rhoades E., Chess P.R., Russell D.G., Notter R.H. Peripheral cell wall lipids of Mycobacterium tuberculosis are inhibitory to surfactant function. *Tuberculosis (Edinb)*. 2008;88(3):178–186. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2007.11.003>.
 - Chimote G., Banerjee R. Effect of mycobacterial lipids on surface properties of Curosurf: implications for lung surfactant dysfunction in tuberculosis. *Respir Physiol Neurobiol*. 2008;30:162(1):73–79. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2008.04.004>.
 - Yang H.Y., Li H., Wang Y.G., Xu C.Y., Zhao Y.L., Ma X.G. et al. Correlation analysis between single nucleotide polymorphisms of pulmonary surfactant protein A gene and pulmonary tuberculosis in the Han population in China. *Int J Infect Dis*. 2014;(26):31–36. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.03.1395>.
 - Foreman M.G., Kong X., DeMeo D.L., Pillai S.G., Hersh C.P., Bakke P. et al. Polymorphisms in surfactant protein-D are associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011;44(3):316–322. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2009-0360OC>.
 - Sorensen G.L. Surfactant protein D in respiratory and non-respiratory diseases. *Front Med*. 2018;(5):18. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00018>.
 - Голубинская Е.П., Филоненко Т.Г., Ермола Ю.А., Кубышкин А.В., Кальфа М.А., Крамарь Т.В., Герасченко А.В. Иммуногистохимическая оценка сурфактант-ассоциированного белка А при фиброзно-кавернозном туберкулезе легких. *Инновационная медицина Кубани*. 2019;(4):32–39. <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2019-16-4-32-39>.
Golubinskaya E.P., Filonenko T.G., Yermola Yu.A., Kubyshekin A.V., Kalfa M.A., Kramar T.V., Geraschenko A.V. Immunohistochemical evaluation of surfactant-associated protein in fibrosis-cavernous pulmonary tuberculosis. *Innovative Medicine of Kuban*. 2019;(4):32–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2019-16-4-32-39>.
 - Pondman K.M., Paudyal B., Sim R.B., Kaur A., Kouser L., Tsolaki A.G. et al. Pulmonary surfactant protein SP-D opsonises carbon nanotubes and augments their phagocytosis and subsequent pro-inflammatory immune response. *Nanoscale*. 2017;9(3):1097–1109. <https://doi.org/10.1039/c6nr08807d>.
 - Vieira F., Kung J.W., Bhatti F. Structure, genetics and function of the pulmonary associated surfactant proteins A and D: the extrapulmonary role of these C type lectins. *Ann Anat*. 2017;(211):184–201. <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2017.03.002>.
 - Cabr e E.J., Martínez-Calle M., Prieto M., Fedorov A., Olmeda B., Loura L.M.S., Pérez-Gil J. Homo- and hetero-oligomerization of hydrophobic pulmonary surfactant proteins SP-B and SP-C in surfactant phospholipid membranes. *J Biol Chem*. 2018;293(24):9399–9411. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA117.000222>.
 - Chimote G., Banerjee R. Lung surfactant dysfunction in tuberculosis: effect of mycobacterial tubercular lipids on dipalmitoylphosphatidylcholine surface activity. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2005;45(3–4):215–223. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2005.08.014>.
 - Chimote G., Banerjee R. Molecular interactions of cord factor with dipalmitoylphosphatidylcholine monolayers: implications for lung surfactant dysfunction in pulmonary tuberculosis. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2008;65(1):120–125. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2008.03.004>.
 - Sidobre S., Nigou J., Puzo G., Riviere M. Lipoglycans are putative ligands for the human pulmonary surfactant protein A attachment to mycobacteria. Critical role of the lipids for lectin-carbohydrate recognition. *J Biol Chem*. 2000;275(4):2415–2422. <https://doi.org/10.1074/jbc.275.4.2415>.
 - Fakih D., Akiki Z., Junker K., Medlej-Hashim M., Waked M., Salameh P. et al. Surfactant protein D (SP-D) levels, polymorphisms and multimerization in COPD and asthma. *Respirology*. 2018;23(3):298–305. <https://doi.org/10.1111/resp.13193>.

Информация об авторах:

Павленко Елизавета Петровна, ассистент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии, Курский государственный медицинский университет; 305041, Россия, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3; врач-фтизиатр, Областной клинический противотуберкулезный диспансер; 305511, Россия, Курская обл., Курский район, д. Щетинка; pavl-co.eliza@yandex.ru

Рачина Наталья Владимировна, к.м.н., главный врач, Областной клинический противотуберкулезный диспансер; 305511, Россия, Курская обл., Курский район д. Щетинка

Епифанова Светлана Владимировна, к.б.н., заместитель главного врача по медицинской части, Областной клинический противотуберкулезный диспансер; 305511, Россия, Курская обл., Курский район, д. Щетинка

Information about authors:

Elizaveta P. Pavlenko, Assistant of Clinical Immunology, Allergology and Phthiisopulmonology Department, Kursk State Medical University; 3, K. Marks St., Kursk, 305041, Russia; Tuberculosis Specialist, Regional Clinical Antituberculosis Center; v. Shchetinka, Kursk district, Kursk Oblast, 305511, Russia; pavl-co.eliza@yandex.ru

Natalia V. Rachina, Cand. Sci. (Med.), Chief Medical Officer, Regional Clinical Antituberculosis Center; v. Shchetinka, Kursk District, Kursk Oblast, 305511, Russia

Svetlana V. Epifanova, Cand. Sci. (Biol.), Deputy Chief Physician for Medical Services, Regional Clinical Antituberculosis Center; v. Shchetinka, Kursk District, Kursk Oblast, 305511, Russia