

# **ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ**

*TUBERCULOSIS  
AND LUNG DISEASES*

**2**

**2013**

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРИРОДНОГО ЛЁГОЧНОГО СУРФАКТАНТА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЁЗА ЛЁГКИХ

В. Ф. ЖЕМКОВ<sup>1</sup>, В. Б. ИВАНОВСКИЙ<sup>1</sup>, М. В. ЖЕМКОВА<sup>1</sup>, А. А. СЕЙЛИЕВ<sup>2</sup>, В. А. ВОЛЧКОВ<sup>2</sup>, О. А. РОЗЕНБЕРГ<sup>2</sup>

### USE OF NATURAL LUNG SURFACTANT IN THE COMBINATION TREATMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS

V. F. ZHEMKOV<sup>1</sup>, V. B. IVANOVSKY<sup>1</sup>, M. V. ZHEMKOVA<sup>1</sup>, A. A. SEILYEV<sup>2</sup>, V. A. VOLCHKOV<sup>2</sup>, O. A. ROZENBERG<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Городской противотуберкулёзный диспансер,

<sup>2</sup>Российский научный центр радиологии и хирургических технологий, г. Санкт-Петербург

Исследована эффективность сурфактант-терапии в сочетании с противотуберкулёзными препаратами у 49 впервые выявленных больных туберкулёзом (ТБ) лёгких. В течение 2-3 мес. у пациентов отсутствовал эффект химиотерапии, проведённой в соответствии с лекарственной чувствительностью (ЛЧ) микобактерии. Все больные были БК+ с инфильтративным (73,3%) или диссеминированным (26,5%) ТБ лёгких. У них наблюдалось различное количество деструкций размером от 1 до 8 см. У 13 больных диагностирован ТБ бронхов. Были поражены микобактерией с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) 61,2% больных. Курс сурфактант-терапии составил 8 нед. (сурфактант-БЛ, «Биосурф», Россия). Комплексная терапия позволила достичь абациллирования у 82,8% больных с сохранённой лекарственной чувствительностью (ЛЧ) и у 85,2% больных ТБ с МЛУ возбудителя. Закрытие полостей произошло у 27,3% пациентов с сохранённой ЛЧ и у 22,2% больных ТБ с МЛУ. Авторы полагают, что низкая частота закрытия каверн связана с тем, что у 61,2% больных исходные размеры полостей составляли более 3 см, а у 11 из них – более 5 см (27 больных имели множественные полости). Закрытие полостей размером от 3 до 8 см отмечено у 7 из 30 больных, а существенное (10-12-кратное) уменьшение размеров полостей – у 18. У 12 больных ТБ бронха произошло излечение, не сопровождавшееся грубой рубцовой трансформацией бронхиального дерева.

*Ключевые слова:* природный лёгочный сурфактант, туберкулёз легких, комплексное лечение.

The efficiency of surfactant therapy in combination with antituberculosis drugs was investigated in 49 new cases of pulmonary tuberculosis. Within 2-3 months, the therapy performed in accordance with drug-susceptibility (DS) mycobacteria had no impact on the patients. All the patients were Koch bacillus-positive with infiltrative (73.3%) or disseminated (26.5%) pulmonary tuberculosis (TB). They were found to have a different number of destructions 1 to 8 cm in size. Thirteen patients were diagnosed with bronchial tuberculosis. 61.2% of the patients were affected by multidrug resistant (MDR) mycobacteria. The course of surfactant (surfactant-BL, Biosurf, Russia) therapy was 8 weeks. The combination therapy could achieve abacillation in 82.8% of the patients with preserved DS and in 85.2% of those with MDR TB. The cavities were closed in 27.3% of the patients with preserved DS and in 22.2% of those with MDR TB. The authors believe that the low cavern closure rate is associated with that the baseline cavity sizes were more than 3 cm in 61.2% and more than 5 cm in 11 patients of them (27 patients had multiple cavities). There was closure of 3-to-8-cm cavities in 7 of 30 patients and a considerable (10-12-fold) reduction in cavity size in 18. Cure unattended by severe scar transformation of the bronchial tree occurred in 12 patients with bronchial TB.

*Key words:* natural lung surfactant, pulmonary tuberculosis, combination treatment.

В результате изучения состояния сурфактант-ной системы при туберкулёзе лёгких показано, что практически у всех больных с деструкцией лёгочной ткани имеется дефицит сурфактанта, причём как в зоне поражения, так и в рентгенологически интактных участках лёгкого. В большинстве случаев дефицит сурфактанта наблюдается в обоих лёгких, даже при одностороннем процессе, и он тем выше, чем больше распространённость поражения [1].

Данные литературы свидетельствуют об участии сурфактанта в таких процессах, как расправление ателектазированных участков лёгких, мукоцилиарный клиренс, активизация фагоцитоза альвеолярных макрофагов, защитных и иммуномодифицирующих процессах [5, 9, 10].

Клинические испытания, проведённые в 2004-2006 гг., показали, что у больных туберкулёзом с лекарственной устойчивостью возбудителя, в том

числе с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), и торпидным течением процесса при правильно подобранной схеме противотуберкулёзной терапии удаётся достоверно и значительно улучшить эффективность лечения, если использовать сурфактант-терапию (СТ) 2-месячным курсом [3, 4, 7]. В этом исследовании было достигнуто абациллирование у 86% больных (в том числе у больных с МЛУ микобактерии туберкулёза – МБТ); существенное рассасывание инфильтрации и очагов в лёгочной ткани – у 94%; закрытие малых (до 3 см) деструкции лёгочной ткани – у 83% больных.

При этом нет сообщений об эффективности СТ у больных туберкулёзом с разным количеством и размерами деструкций лёгочной ткани, что чрезвычайно важно для повседневной практики.

Цель исследования – изучить влияние СТ на эффективность лечения больных туберкулёзом

лёгких с различным количеством и размерами деструкций лёгочной ткани при наличии у них лекарственной устойчивости возбудителя.

## Материалы и методы

Проанализированы результаты лечения 49 больных туберкулёзом лёгких

Критерии включения:

- возраст от 18 до 60 лет;
- инфильтративный или диссеминированный туберкулёз в фазе распада
- больные, впервые заболевшие туберкулёзом лёгких, получавшие 3-4 мес. противотуберкулёзную терапию, из них не менее 2 мес. с использованием схемы, учитывающей лекарственную чувствительность возбудителя, при хорошей переносимости препаратов;
- отсутствие существенной положительной динамики на фоне лечения по критериям «распад лёгочной ткани» и «бактериовыделение».

Критерии исключения:

- ВИЧ-инфекция;
- кровохарканье в анамнезе;
- сахарный диабет (декомпенсированный);
- беременность, период лактации;
- склонность больного к несоблюдению режима лечения.

Схема химиотерапии – индивидуальная, 4-5 противотуберкулёзных препаратов, подобранных с учётом лекарственной чувствительности возбудителя и индивидуальной переносимости пациентом.

### Схема СТ

В качестве препарата сурфактанта использовали сурфактант-БЛ (ООО «Биосурф», Россия). Это препарат природного лёгочного сурфактанта из лёгких крупного рогатого скота в лекарственной форме – лиофилизат для приготовления эмульсии для эндотрахеального, эндобронхиального и ингаляционного введения, 75 мг во флаконах по 10 мл. Препарат разрешён Росздравнадзором в качестве патогенетического средства в комплексной терапии больных туберкулёзом лёгких 15.12.2008 г.

На фоне полностью развёрнутой химиотерапии, принимаемой в полной дозировке и комбинации не менее 8 нед., при хорошей переносимости пациентом назначали эмульсию сурфактанта-БЛ в ингаляциях в дозе 25 мг 5 раз в неделю первые 2 нед. и затем следующие 6 нед. по 3 раза в неделю. Продолжительность курса 8 нед., 28 ингаляций, суммарная доза сурфактанта-БЛ 700 мг [2-4]. Ингаляции назначали обычно через 1,5-2 ч после еды. Неукоснительно соблюдали инструкцию и методические рекомендации по методике дыхания при проведении ингаляций эмульсии сурфактанта [2]. Процедуру осуществляла спе-

циально обученная медицинская сестра. Химиотерапию продолжали и после завершения курса сурфактанта-БЛ.

Контроль за динамикой состояния больных осуществляли по данным клинических, рентгенологических и микробиологических исследований на следующих этапах: предшествующий этап (перед назначением СТ) – через 2-3 мес. после развёртывания полной схемы индивидуальной ПТТ; этап СТ – сразу после завершения 2-месячного курса сурфактанта-БЛ и этап последствия – через 8 нед. после завершения.

Сравнение результатов эффективности лечения проводили между этапами лечения больных, получавших ту же схему противотуберкулёзной терапии. Использовали комплексную оценку:

- отлично – устранение клинико-лабораторных проявлений интоксикации, прекращение бактериовыделения, закрытие всех деструкций лёгочной ткани;
- хорошо – устранение клинико-лабораторных проявлений интоксикации, прекращение бактериовыделения, положительная рентгенологическая динамика в виде рассасывания инфильтрации, уменьшение размеров полостей распада, но сохранение хотя бы одной из них;
- удовлетворительно – устранение клинико-лабораторных проявлений интоксикации, снижение массивности бактериовыделения, положительная рентгенологическая динамика при сохранении хотя бы одной полости распада;
- без динамики – устранение клинико-лабораторных проявлений интоксикации, улучшение состояния при отсутствии положительной динамики по показателям «бактериовыделение» и «рентгенологические проявления»;
- ухудшение – ухудшение по одному или обоим показателям: «бактериовыделение» и «рентгенологические проявления».

## Результаты и обсуждение

В анализ результатов исследования включены данные 49 больных. Из 49 больных мужчин было 40 (81,6%), женщин – 9 (18,4%), возрастная группа 20-49 лет составила большинство – 33 (67,4%) человека. По частоте доминировал инфильтративный туберкулёз лёгких – 36 (73,5%) больных, с диссеминированным туберкулёзом – 13 (26,5%) больных.

Из 49 пациентов у 27 (55,1%) распад лёгочной ткани был множественным (наличие 2 полостей различного диаметра и более). Размеры самой крупной (или единственной) полости у каждого пациента на момент начала СТ составили: менее 1 см – у одного (2,0%) больного; от 1 до 1,9 см – у 6 (12,3%) больных; от 2 до 2,9 см – у 12 (24,5%) человек; от 3 до 3,9 см – у 7 (14,3%) человек; 4 см и более – у 23 (46,9%) человек. При этом крупные

полости диаметром от 5-8 см – у 13 (26,5%) из 49 пациентов.

У 48 больных специфический процесс сопровождался бактериовыделением, установленным с использованием методов бактериоскопии и посева, у одного пациента бактериовыделение было установлено только с помощью метода бактериоскопии. Лекарственная чувствительность МБТ была сохранена у 18 (36,7%) больных, остальные 30 (61,2%) пациентов выделяли лекарственно-устойчивые штаммы: из них с МЛУ – 16 (32,6%) человек, с ШЛУ – 6 (12,2%) человек. У 11 (36,7%) из 30 больных МБТ были устойчивы к 6 противотуберкулёзным препаратам и более. У 13 (26,5%) из 49 пациентов был диагностирован туберкулёз бронхов (в том числе свищевая форма).

Сопутствующая патология была представлена: хроническим бронхитом – 6 пациентов, гипертонической болезнью – 11 пациентов и компенсированным сахарным диабетом 1-го типа – 2 пациента. Заболевания находились вне фазы обострения/декомпенсации и существенно не влияли на исход туберкулёзного процесса.

Из 49 пациентов, получивших полный курс СТ, лишь у одного (2,0%) больного было зарегистрировано усиление сухого кашля после трёх ингаляций. Затем это явление исчезло на фоне продолжавшейся СТ.

#### *Динамика клинических показателей*

Ранний клинический эффект СТ проявлялся у 42 (85,7%) больных в улучшении экспекторации мокроты, при этом её объём увеличивался через 3-5 ингаляций, откашливание мокроты осуществлялось легко. По-видимому, это происходило в результате активации мукоцилиарного клиренса и улучшения дренажной функции бронхов [6]. В последующем количество отделяемого постепенно уменьшалось, характер его становился слизистым, после чего кашель с мокротой прекращался (чаще к сроку 8 нед.). Уменьшение одышки при физической нагрузке через 8-15 ингаляций субъективно отметили 11 из 15 больных, страдавших одышкой.

Для суждения об эффективности СТ по критерию «бактериовыделение» и «закрытие полостей распада» 49 больных были подразделены на

2 подгруппы: I подгруппа – лица с сохранённой лекарственной чувствительностью МБТ (18 человек), МБТ(+) только бактериоскопически – один человек, монолекарственная устойчивость (3 человека), всего – 22 (44,9%) человека; II подгруппа – пациенты, выделявшие МБТ с полилекарственной устойчивостью (5 человек), МЛУ (16 человек) и ШЛУ (6 человек), всего – 27 (55,1%) человек.

Как видно из табл. 1, у больных, у которых после 3-4 мес. химиотерапии предшествующего этапа сохранялись бактериовыделение и полости распада, к сроку 2 мес. после этапа СТ достигнуто абациллирование: в I подгруппе у 81,8%, во II подгруппе у 85,2% пациентов.

Показательно, что в обеих подгруппах абациллирование у большинства больных достигнуто уже к концу первого месяца СТ.

У 8 больных из 49 I и II подгрупп, у которых абациллирование достигнуто не было, отмечено снижение массивности бактериовыделения, что привело к негативации мокроты по методу бактериоскопии.

Уменьшение массивности бактериовыделения, вплоть до абациллирования, совпадало с рентгенологической динамикой, заключавшейся в очищении полостей распада, истончении их стенок, рассасывании инфильтратов и очагов в лёгочной ткани. При этом в конце этапа последствий к сроку 2 мес. после завершения курса СТ закрытие всех полостей распада произошло лишь у 27,3% (I подгруппы) и у 22,2% (II подгруппы) больных (табл. 1). Низкая частота закрытия каверн, по-видимому, связана с тем, что у 61,2% (30 из 49) больных исходный диаметр полостей до начала СТ составлял 3 см и более, а у 11 из них – более 5 см. Кроме того, под закрытием полости распада в исследовании подразумевается закрытие всех полостей распада, а у 27 больных их было несколько.

Наблюдали следующую рентгенологическую инволюцию деструктивных изменений лёгких. Истончение стенок деструкции за счёт рассасывания перикавитарной инфильтрации и очищение полости от пиогенного содержимого. Последующее уменьшение размеров деструкции и её заживление с образованием ограниченного пневмофиброза по типу «звездчатого» рубца отмечено при полостях распада с исходным диаметром от 0,5 до 2,0 см. При размерах деструкции 2-3 см заживле-

Таблица 1

**Динамика абациллирования и закрытия полостей распада, абс. (%)**

Подгруппы больных	1 месяц СТ	Завершение СТ		Этап последствий		Всего	
	МБТ -	МБТ -	Распад -	МБТ -	Распад -	МБТ -	Распад -
I подгруппа (22 человека)	11 (50%)	3 (13,6%)	3 (13,6%)	4 (18,2%)	3 (13,6%)	18 (81,8%)	6 (27,3%)
II подгруппа (27 человек)	11 (40,7%)	9 (33,3%)	2 (7,4%)	3 (11,1%)	4 (14,8%)	23 (85,2%)	6 (22,2%)

*Примечание:* МБТ – по методу бактериоскопии и посева, распад – закрытие всех полостей распада.

ние происходило за счет уменьшения размеров и заполнения полости с формированием мелких туберкулём. Как правило, деструкции более 3 см уменьшались в диаметре, их закрытие отмечено в 23,3% (7 из 30) случаев (табл. 2).

Как следует из таблицы 2, наиболее существенное 10- и 12-кратное уменьшение диаметра полостей отмечено при исходных размерах от 5 до 6,9 см, это в основном были полости, раздутые в результате нарушения дренажной функции бронха.

Среди 27 больных с множественными полостями распада у 18 (66,7%) отмечали закрытие мелких полостей и уменьшение размера крупных, у 5 (18,5%) больных закрылись все полости, а у 4 (14,8%) не закрылась ни одна полость. Одновременно отмечали тенденцию к восстановлению воздушности окружающей лёгочной ткани по мере рассасывания инфильтрации.

После этапа СТ у всех больных была отмечена выраженная положительная рентгенологическая динамика в виде рассасывания очагов бронхогенной диссеминации и инфильтративных изменений, что проявлялось уменьшением протяжённости патологического процесса в лёгких. Инволюция инфильтратов после этапа последействия характеризовалась дальнейшим рассасыванием инфильтративных и очаговых изменений.

У 12 (24,5%) больных в лёгких имелись участки гиповентиляции (9 человек) или ателектаза (3 человека) и существовала высокая вероятность их исхода в цирроз. На фоне СТ отмечено полное разрешение гиповентиляции (в том числе и долевого протяжённости). Однако антиателектатический эффект СТ существенно не проявился ни у одного из 3 больных при сформированных ателектазах, у них полного восстановления воздушности лёгочной ткани не отмечено.

При сопоставлении эффективности лечения к моменту завершения этапа СТ и этапа последей-

ствия отмечен прирост показателей по критериям «абациллирование» на 14,3% (7 из 49 человек) и «закрытие деструкции» также на 14,3% (7 из 49 человек) (табл. 1). Следовательно, и после завершения курса СТ продолжается положительная динамика, возможно, за счёт восстановленной многократным введением экзогенного сурфактанта собственной сурфактантной системы [8, 11]. В этих работах показано, что многократное введение фосфолипидных липосом или природного препарата сурфактанта (Альвеофакт) увеличивает синтез эндогенного сурфактанта и что сам вводимый сурфактант является хорошим «строительным» субстратом для этого.

Как следует из табл. 3, суммарная (без учёта лекарственной чувствительности МБТ) эффективность лечения составила: отличная – 20,4% (10 из 49 человек), хорошая - 67,3% (33 из 49 человек), удовлетворительная - 12,2% (6 из 49 человек). Среди обследованных лиц «без динамики» и с «ухудшением» не было. При этом СТ фактически нивелировала различия в эффективности лечения в подгруппах с различной лекарственной чувствительностью МБТ.

У больных при выполнении контрольных ФБС после завершения этапа СТ было отмечено, что произошло излечение туберкулёза бронхов у всех 13 больных, при этом не было осложнений в виде грубой рубцовой деформации бронхиального дерева, даже при язвенной и свищевой формах.

## Заключение

У больных туберкулёзом, в том числе при лекарственной устойчивости МБТ, получающих адекватное лечение, назначение курса СТ оправдано в случаях сохранения бактериовыделения и распада лёгочной ткани.

Таблица 2

**Динамика полостей распада диаметром 3 см и более (30 больных)**

Исходные размеры полости/самой крупной из полостей	Закрытые	Уменьшение диаметра (разы)	Без динамики (чел.)
3-3,9 см (8 человек)	3	от 1,4 до 3 раз (3 человека)	2
4-4,9 см (11 человек)	3	от 1,3 до 4,5 раз (7 человек)	1
5-5,9 см (6 человек)	-	от 1,2 до 10 раз (5 человек)	1
6-6,9 см (2 человека)	-	от 1,2 до 12 раз (2 человека)	-
более 7 см (3 человека)	1	в 1,8 раз (1 человек)	1
Всего 30 человек	7	1,2-12 (18 человек)	5

Таблица 3

**Результаты эффективности лечения в конце этапа последействия (абс./%)**

Подгруппы больных	Эффективность лечения		
	отличная	хорошая	удовлетворительная
I подгруппа	4 (18,2%)	16 (72,7%)	2 (9,1%)
II подгруппа	6 (22,2%)	17 (63,0%)	4 (14,8%)
Всего (49 человек)	10 (20,4%)	33 (67,3%)	6 (12,2%)

В результате применения 2-месячного курса СТ на фоне правильно подобранной химиотерапии удалось у очень сложного контингента больных с бактериовыделением при высокой доле множественной и широкой лекарственной устойчивости возбудителя и множественными полостями распада, безуспешно леченных на предыдущем этапе, достичь абациллирования у 83,7% и закрытия всех полостей распада лёгочной ткани у 24,5%. У остальных больных отмечено очищение полости от казеозных масс, рассасывание перикавитарной инфильтрации, истончение стенок каверн и излечение туберкулёза бронхов, что является благоприятными прогностическими предпосылками для проведения эффективной коллапсотерапии.

При применении СТ у больных туберкулёзом бронхов (в том числе свищевая и язвенная формы) ни в одном случае не отмечено формирование грубой рубцовой трансформации бронхиального дерева.

СТ не сопровождалась нежелательными побочными явлениями и не способствовала появлению таковых на противотуберкулёзные препараты.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ерохин В. В. Морфофункциональное состояние клеток лёгких при туберкулёзном воспалении. В кн.: Ерохин В. В., Романова Л. К. (ред.) Клеточная биология лёгких в норме и при патологии. Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2000. – С. 496-518.
2. Ерохин В. В., Ловачева О. В., Лепеха Л. Н., Васильева И. А., Багдасарян Т. Р., Розенберг О. А. Комплексное лечение деструктивного туберкулёза лёгких с использованием препарата природного сурфактанта «сурфактант-БЛ»: Метод, рекомендации. – 2010. – 22 с.
3. Ловачева О. В., Ерохин В. В., Слогодкая Л. В. и др. Эффективность нативного препарата сурфактант-БЛ при лечении на фоне химиотерапии деструктивного туберкулёза лёгких // Науч.

труды к 85-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки, проф. М. М. Авербаха. – М., 2010. – С. 292-295.

4. Ловачева О. В., Черниченко Н. В., Евгущенко Г. В. и др. Результаты применения препарата сурфактанта в комплексной терапии больных деструктивным туберкулёзом лёгких // Пробл. туб. – 2006. – № 10. – С. 12-17.

5. Розенберг О. А. Лёгочный сурфактант и его применение при лечении заболеваний лёгких // Общ. реаниматол. – 2007. – Т. 3, № 1. – С. 66-77.

6. Сигаев А. Т., Ловачева О. В., Туровцева Ю. В. и др. Оценка нарушения мукоцилиарного клиренса у больных туберкулёзом лёгких и коррекция его при сурфактант-терапии // Туб. – 2011. – № 10. – С. 33-37.

7. Яблонский П. К., Гранов А. М., Ерохин В. В., Жемков В. Ф. Сурфактант-терапия в комплексном лечении туберкулёза лёгких // Русский журнал. СПИД, рак и общественное здоровье. – 2010. – Т. 14, № 1(29). – С. 41-42.

8. Bunt J. E. H. Surfactant therapy stimulates endogenous surfactant synthesis in premature infants // Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 28. – P. 3383.

9. Devendra G., Spragg R. G. Lung surfactant in subacute pulmonary disease // Respiratory Research. – 2002. – Vol. 3. – P. 19-30.

10. Floros J., Phelps D. S., Pison U. et al. Pulmonary surfactant-update on function, molecular biology and clinical implications // Current Respiratory Med. Rev. – 2005. – Vol. 1, № 1. – P. 77-84.

11. Rosenberg O. A., Kirillov Y. A., Danilov L. N. et al. The lung surfactant immune system response to intratracheal administration of «empty» liposomes // J. of Liposome Research. – 1994. – Vol. 4, № 1. – P. 203-212.

#### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Жемков Владимир Филиппович**

*Санкт-Петербургский городской противотуберкулёзный диспансер,*

*доктор медицинских наук, главный врач.*

*196158, Санкт-Петербург, ул. Звездная, д. 12.*

*Тел.: 8 (812) 726-92-80.*

*E-mail: gptd@mail.wplus.net.*

Поступила 14.09.2012