

### ПРИМЕНЕНИЕ СУРФАКТАНТ-ТЕРАПИИ ПРИ РАЗВИТИИ ТЯЖЕЛОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ НА ФОНЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Е. А. БОРОДУЛИНА, Б. Е. БОРОДУЛИН, И. Л. ЦЫГАНКОВ, Г. Ю. ЧЕРНОГАЕВА

### SURFACTANT THERAPY IN DEVELOPING SEVERE RESPIRATORY INSUFFICIENCY IN TUBERCULOSIS PATIENTS WITH CONCURRENT HIV INFECTION

E. A. BORODULINA, B. E. BORODULIN, I. L. TSYGANKOV, G. YU. CHERNOGAEVA

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Самара

Samara State Medical University, Samara, RF

Представлен клинический случай успешного применения препарата нативного сурфактанта для лечения тяжелой дыхательной недостаточности у больного диссеминированным туберкулезом легких на фоне ВИЧ-инфекции.

*Ключевые слова:* туберкулез, ВИЧ-инфекция, нативный сурфактант, дыхательная недостаточность.

The article presents the clinical case of successful use of the native surfactant for the management of severe respiratory insufficiency in the patient suffering from disseminated pulmonary tuberculosis with concurrent HIV-infection.

*Key words:* tuberculosis, HIV-infection, native surfactant, respiratory insufficiency.

Туберкулез и ВИЧ-инфекция – два часто взаимосвязанных заболевания, являющиеся среди инфекционных заболеваний ведущими причинами смертности в России и во всем мире [5, 11].

В последние годы при снижении показателя заболеваемости туберкулезом отмечается увеличение частоты выявления больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции (ТБ/ВИЧи) [10, 12]. Так, в 2013 г. в Самарской области общее число лиц с ТБ/ВИЧи, состоящих на учете в противотуберкулезном диспансере, составило 35,2% от общего числа больных туберкулезом [3].

У пациентов с ТБ/ВИЧи в патологический процесс вовлекаются все органы и системы, особенно легкие, с вероятностью развития тяжелой дыхательной недостаточности, в основе которой лежит повреждение альвеолярного эпителия, эндотелия сосудов микроциркуляции легких и их базальных мембран эндогенными и экзогенными факторами агрессии, приводящее к повышению проницаемости капилляров с тяжелыми нарушениями оксигенации артериальной крови:  $PO_2/FiO_2 < 300$  мм рт. ст. У таких больных имеется высокая вероятность летального исхода [1, 4, 8].

Еще в 2001 г. появились первые работы по использованию отечественного препарата сурфактанта при лечении тяжелой дыхательной недостаточности при остром повреждении легких [13].

В работах, проведенных под руководством чл.-корр. РАН В. В. Ерохина, доказано, что при туберкулезе легких всегда имеет место нарушение сурфактантной системы легких и возможна ее

успешная коррекция [6, 7]. Влияние введения нативного сурфактанта в виде препарата сурфактант-БЛ было тщательно изучено при лечении разных форм туберкулеза легких [9], в том числе остро прогрессирующих [6], отмечены положительное патогенетическое воздействие в виде быстрого рассасывания инфильтрации в легких, улучшения функции дыхания и газообмена, повышение эффективности химиотерапии. Анализ литературы и собственный опыт позволили нам применить сурфактант-терапию для лечения тяжелой дыхательной недостаточности у больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции. Препарат был применен у 5 таких больных. Во всех случаях удалось избежать летального исхода и получить в дальнейшем положительную динамику процессов на фоне этиотропной терапии. Приводим один из самых удачных клинических случаев, когда своевременно примененный курс сурфактант-терапии позволил вывести пациента из критического состояния, а затем, достигнув излечения туберкулеза и ремиссии ВИЧ-инфекции, вернуть пациенту трудоспособность.

#### Клиническое наблюдение

Больной М., 35 лет, житель г. Тольятти Самарской области, образование высшее. Ранее туберкулезом не болел. Наследственность по туберкулезу и другим заболеваниям органов дыхания не отягощена. Наличие контакта с больными туберкулезом установить не удалось. Имеет вредные привычки:

курит 10 сигарет в день с 20 лет, алкоголем не злоупотребляет. Со слов пациента, принимал наркотики, в том числе инъекционные. На учете у нарколога не состоял.

ВИЧ-инфекция выявлена в 2000 г. (в возрасте 22 лет), до 2009 г. в СПИД-центре не наблюдался. Первое посещение СПИД-центра в декабре 2009 г.: в анализе крови от 04.12.2009 г. отмечено снижение содержания клеток крови  $CD4^+$  – 376 кл./мкл, вирусная нагрузка – 7 444 копий, лечение не принимал. С 2012 г. стал отмечать частые простудные заболевания, общую слабость, снижение массы тела. При втором посещении 19.06.2013 г. в анализе крови зафиксировано:  $CD4^+$  – 21 кл./мкл, вирусная нагрузка – 30 160 копий. Тогда выставлен диагноз: ВИЧ-инфекция, 4А стадия; частые ОРЗ; хронический гепатит С. С 01.08.2013 г. назначена антиретровирусная терапия (АРВТ): комбивир, калетра. Лечение переносил хорошо, самочувствие оставалось удовлетворительным. В октябре 2013 г. проведена коррекция АРВТ из-за снижения уровня гемоглобина (95 г/л), комбивир заменен видексом, назначен ламивудин, продолжил принимать калетру. При посещении 20.01.2014 г. СПИД-центра отмечена низкая приверженность к АРВТ, что выражалось в нерегулярном приеме антиретровирусных препаратов и перерывах по инициативе больного. В марте 2014 г., со слов пациента, стал принимать препараты регулярно, так как появилась быстрая утомляемость.

Резкое ухудшение самочувствия с 10.04.2014 г., когда впервые отметил повышение температуры тела до  $40^{\circ}C$ , сопровождающееся ознобом, сохраняющееся в последующие дни. Госпитализирован в терапевтическое отделение больницы 13.04.2014 г. При опросе выявлено, что до резкого ухудшения самочувствия в течение 2-3 нед. имелись быстрая утомляемость, нарастающая слабость, затем появились кашель со скудной мокротой, повышенная потливость, в том числе по ночам. Температуру тела измерял нерегулярно, отмечал повышение до  $37,5^{\circ}C$ . При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки 14.04.2014 г. отмечено: с обеих сторон на фоне усиленного и сгущенного легочного рисунка множественные, местами сливные очаги различной формы и величины без ясной границы, неоднородной структуры с участками мелких деструкций. Междолевая плевра правого легкого уплотнена. Корни инфильтрированы. Сердце без особенностей. Синусы свободные (рис. 1). Проконсультирован 16.04.2014 г. врачом-фтизиатром, поставлен предварительный диагноз: диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации, МБТ(+). Рекомендовано для дальнейшего обследования и лечения перевести пациента во взрослое стационарное отделение для лечения больных с сочетанной инфекцией ТБ/ВИЧ (г. Тольятти).

При поступлении в отделение 18.04.2014 г. поставлен диагноз: диссеминированный туберкулез



Рис. 1. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки 14.04.2014 г. (описание в тексте)

легких в фазе инфильтрации МБТ(+); IА ГДУ; ВИЧ-инфекция, 4В стадия, вторичных заболеваний на фоне АРВТ; дыхательная недостаточность III; вирусный гепатит С минимальной активности. К этому моменту состояние больного ухудшилось. Жалобы на озноб, повышение температуры тела до  $40^{\circ}C$ , смешанную одышку в покое, усиливающуюся при незначительной физической нагрузке, кашель со скудной мокротой серого цвета без запаха, общую слабость, недомогание. Похудел на 11 кг за 5 дней (масса тела 65 кг при росте 178 см). При бактериоскопии мокроты в лаборатории противотуберкулезного диспансера выявлены кислотоустойчивые микобактерии. Состояние оценено как тяжелое. Тяжесть состояния обусловлена тяжелой дыхательной недостаточностью: одышка в покое, участие в дыхании вспомогательной мускулатуры, ЧД – 24-26 в 1 мин, ЧСС – 110 в 1 мин,  $SaO_2$  – 88%, АД – 100/60 мм рт. ст.,  $PO_2$  – 60 мм рт. ст.,  $PO_2/FiO_2 < 300$  мм рт. ст.

АРВТ отменена. Назначена химиотерапия туберкулеза в суточной дозе: изониазид – 0,6 г, рифампицин – 0,6 г, этамбутол – 1,2 г, пипразинамид – 1,5 г, офлоксацин – 0,4 г, амикацин – 1,0 г внутримышечно. Пациенту проводилась дезинтоксикационная терапия, постоянно получал увлажненный кислород. На фоне терапии состояние оставалось тяжелым. Сохранялась одышка в покое с участием вспомогательной мускулатуры, ЧД – 28-30 в 1 мин, ЧСС – 128 в 1 мин, абсолютная кислородозависимость  $SaO_2$  – 84-86% на фоне вдыхания кислорода, АД – 100/60 мм рт. ст.,  $PO_2$  – 55 мм рт. ст.,  $PO_2/FiO_2 < 200$  мм рт. ст.

В связи с отсутствием положительной динамики и дальнейшим снижением  $PO_2/FiO_2 < 200$  мм рт. ст. больной переведен на неинвазивную вентиляцию легких в режиме CPAP с  $FiO_2$  60%, на консили-

уме принято решение назначить препарат сурфактант-БЛ в суточной дозе 12 мг/кг массы тела по 6 мг/кг каждые 12 ч ингаляторно в течение 3 сут. Для приготовления суспензии сурфактанта-БЛ использовали инструкцию, для удобства ингаляции применяли специальное устройство [2]. К моменту завершения курса ингаляций явления дыхательной недостаточности значительно уменьшились: ЧД – 22 в 1 мин, ЧСС – 112 в 1 мин, участие в дыхании вспомогательной мускулатуры не отмечалось,  $SaO_2$  – 92%, АД – 105/60 мм рт. ст.,  $PO_2$  – 100 мм рт. ст.,  $PO_2/FiO_2 > 300$  мм рт. ст. В последующем больной отключен от неинвазивной вентиляции легких: ЧД – 20 в 1 мин, ЧСС – 102 в 1 мин, участие в дыхании вспомогательной мускулатуры не отмечалось, кислородозависим относительно,  $SaO_2$  – 94% при вдыхании кислорода, АД – 105/60 мм рт. ст. С 28.04.2014 г. состояние стало расцениваться как удовлетворительное, уменьшились явления астенизации: ЧД – 18-19 в 1 мин, ЧСС – 80 в 1 мин, дыхание самостоятельное без участия вспомогательной мускулатуры, кислородонезависим,  $SaO_2$  – 96-98% (АД – 105/60 мм рт. ст.,  $PO_2$  – 90 мм рт. ст.,  $PO_2/FiO_2 > 300$  мм рт. ст.). Через неделю проведено рентгенологическое обследование, зафиксирована положительная динамика: уменьшение количества сливных очаговых структур, повышение прозрачности легочной ткани (рис. 2).

Назначена АРВТ: диданозин – 0,1 г по 2 таб. 2 раза в день; ламивудин – 0,15 г по 2 таб. два раза в день; атазанавир – 0,2 г по 1 капс. 2 раза в день. Переносимость АРВТ удовлетворительная.

Интенсивная фаза противотуберкулезной химиотерапии продолжалась с 18.04.2014 г. по 15.07.2014 г.

В результате стационарного лечения наступило значительное улучшение состояния пациента.



Рис. 2. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки 30.04.2014 г. (описание в тексте)

Зафиксировано прекращение бактериовыделения (трехкратно с помощью методов микроскопии и посева), на рентгенограмме – полное рассасывание инфильтративных изменений, уплотнение очагов. Клинически состояние пациента удовлетворительное, жалоб нет, прибавка массы тела – 7 кг. Выписан из стационара для лечения больных с сочетанной инфекцией ТБ/ВИЧ в г. Тольяти 18.06.2014 г., далее продолжил лечение в амбулаторных условиях по месту жительства.

При контрольном рентгенологическом обследовании от 25.07.2014 г. отмечается положительная динамика процесса в виде дальнейшего рассасывания очагов диссеминации с обеих сторон (рис. 3).

Фаза продолжения химиотерапии туберкулеза проводилась 16.07.2014 г. по 07.11.2014 г., когда был выставлен диагноз: клиническое излечение диссеминированного туберкулеза легких с большими остаточными изменениями в виде диффузного пневмосклероза; ВИЧ-инфекция, 4В стадия, вторичных заболеваний, ремиссия на АРВТ, вирусный гепатит С минимальной активности. Пациент переведен в III группу диспансерного учета по туберкулезу.

При посещении противотуберкулезного диспансера 14.01.2015 г.: общее состояние пациента удовлетворительное, жалоб нет, кожные покровы и слизистые чистые, розовые, периферические лимфатические узлы не увеличены, грудная клетка цилиндрическая, равномерно участвует в акте дыхания. При аускультации дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД – 17 в 1 мин,  $SaO_2$  – 96-98%. Кислородонезависим. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС – 72 в 1 мин. АД 110/70 – мм рт. ст. Язык чистый, влажный. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень у края реберной дуги, безболезненная. Селезенка не пальпируется. Симп-

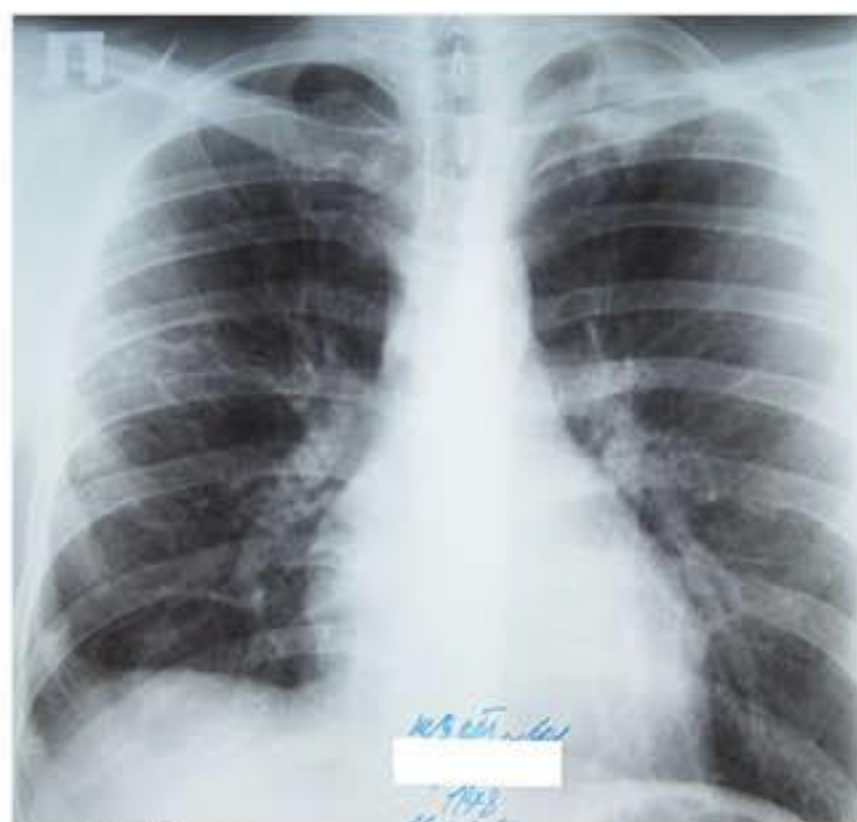


Рис. 3. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки 25.07.2014 г. (описание в тексте)

том поколачивания отрицательный с обеих сторон. Отеков нет.

Продолжено наблюдение по III группе диспансерного учета. АРВТ принимает регулярно. Анализ крови от 10.02.2015 г. CD4<sup>+</sup> – 374 кл./мкл, вирусная нагрузка – не определяемая.

Пациент живет с семьей, жена, двое детей, у которых ВИЧ не определяется. Работает, в настоящее время высокая приверженность к наблюдению и лечению. При осмотре в мае 2015 г. состояние стабильное, удовлетворительное, жалоб нет.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бородулин Б. Е., Стадлер В. В., Черногаева Г. Ю. и др. Ведение больных с респираторным дистресс-синдромом взрослых в период эпидемии гриппа. – Самара: ООО «ОФОРТ», 2015. – 142 с.
2. Бородулина Е. А., Черногаева Г. Ю., Бородулин Б. Е. и др. Устройство для доставки лекарственных препаратов при неинвазивной вентиляции легких. – Патент на полезную модель № 126941 от 20 апреля, 2013.
3. Бородулина Е. А., Цыганков И. Л., Бородулин Б. Е. и др. Наркомания, ВИЧ, туберкулез. Особенности мультиморбидности в современных условиях // Вестн. совр. клин. медицины. – 2014. – Т. 7, № 4. – С. 18-21.
4. Власенко А. В., Петрова М. В. Диагностика и дифференцированное лечение острого респираторного дистресс-синдрома. – М., 2015. – С. 38-40.
5. Глобальный доклад: Доклад ЮНЭЙДС о глобальной эпидемии СПИДа, 2013 г. – «ЮНЭЙДС / JC2417R» – 298 с.
6. Ерохин В. В., Лепеха Л. Н., Ерохина М. В., Ловачева О. В. Сурфактантная система при туберкулезе легких. – М., НЬЮ-ТЕРРА, 2013 г. – 260 с.
7. Ерохин В. В., Ловачева О. В., Литвинов В. И. и др. Применение Сурфактанта-БЛ в комплексном лечении туберкулеза легких // Практик. медицина. – 2007. – № 04 (23). – С. 59-61.
8. Корнилова З. Х., Зюзя Ю. Р., Алексеева Л. П. и др. Клинико-морфологические особенности течения туберкулеза при ВИЧ-инфекции // Пробл. туб. – 2008. – № 10. – С. 13-20.
9. Ловачева О. В., Черниченко Н. В., Еvgущенко Г. В. и др. Результаты применения препарата сурфактанта в комплексной терапии больных деструктивным туберкулезом легких // Пробл. туб. – 2006. – № 10. – С. 12-17.
10. Мордык А. В., Ситникова С. В., Пузырева Л. В. Эпидемическая ситуация по туберкулезу и ВИЧ-инфекции в Омской области с 1996 по 2013 г. // Мед. альманах. – 2014. – № 2 (32). – С. 62-64.
11. Покровский В. В., Ладная Н. Н., Соколова Е. В. ВИЧ-инфекция и туберкулез в России: «оба хуже» // Туб. – 2014. – № 6. – С. 3-8.
12. Фролова О. П., Полесский В. А., Новоселова О. А. и др. Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией как национальная проблема // Туб. – 2013. – № 10. – С. 9-12.
13. Rosenberg O. A., Bautin A. E., Osovskich V. V. et al. When to start surfactant therapy (ST-therapy) of acute lung injury? // Eur. Respir. J. – 2001. – Vol. 18, Suppl. 38. – P. 153, 7s. (11th ERS Annual Congress, Berlin)

#### REFERENCES

1. Borodulin B.E., Stadler V.V., Chernogaeva G.Yu. et al. *Vedenie bolnykh s respiratornym distress-sindromom vzroslykh v period epidemii grippa*. [Management of patients with respiratory distress syndrome of the adults during the flue epidemic]. Samara, OOO OFORT Publ., 2015, 142 p.
2. Borodulina E.A., Chernogaeva G.Yu., Borodulin B.E. et al. *Ustroystvo dlya dostavki lekarstvennykh preparatov pri neinvazivnoy ventilyatsii legkikh*. [Device for delivering medications in non-invasive pulmonary ventilation]. Patent no. 126941 dated April 20, 2013.
3. Borodulina E.A., Tsygankov I.L., Borodulin B.E. et al. Addiction, HIV, tuberculosis. Specific multi-morbidity under current conditions. *Vestn. Sovr. Klin. Med.*, 2014, vol. 7, no. 4, pp. 18-21. (In Russ.)
4. Vlasenko A.V., Petrova M.V. *Diagnostika i differentsirovannoe lechenie ostrogo respiratornogo distress-sindroma*. [Diagnostics and differential treatment of acute respiratory distress syndrome]. Moscow, 2015, pp. 38-40.
5. Global Report: *Doklad YUNEYDS o global'noy epidemii SPIDa, 2013 g.* [UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013, UNAIDS, JC2417R]. 298 p.
6. Erokhin V.V., Lepexha L.N., Erokhina M.V., Lovacheva O.V. *Surfaktantnaya sistema pri tuberkuleze legkikh*. [Surfactant system in pulmonary tuberculosis]. Moscow, NEW TERRA Publ., 2013, 260 p.
7. Erokhin V.V., Lovacheva O.V., Litvinov V.I. et al. Using BL-surfactant in the integral treatment of pulmonary tuberculosis. *Prakt. Meditsina*, 2007, no. 04 (23), pp. 59-61. (In Russ.)
8. Komilova Z.Kh., Zyuzya Yu.R., Alekseeva L.P. et al. Clinical and morphological features of tuberculosis disease with HIV co-infection. *Probl. Tub.*, 2008, no. 10, pp. 13-20. (In Russ.)
9. Lovacheva O.V., Chernichenko N.V., Evguschenko G.V. Results of surfactant use for complex treatment of destructive pulmonary tuberculosis patients. *Probl. Tub.*, 2006, no. 10, pp. 12-17. (In Russ.)
10. Mordek A.V., Sitnikova S.V., Puzyreva L.V. Epidemic situation of tuberculosis and HIV-infection in Omsk Region from 1996 to 2013. *Med. Almanakh*, 2014, no. 2 (32), pp. 62-64. (In Russ.)
11. Pokrovskiy V.V., Ladnaya N.N., Sokolova E.V. HIV-infection and tuberculosis in Russia: «both are worse». *Tub.*, 2014, no. 6, pp. 3-8. (In Russ.)
12. Frolova O.P., Poleskiy V.A., Novoselova O.A. et al. Tuberculosis in HIV patients as a national problem. *Tub.*, 2013, no. 10, pp. 9-12. (In Russ.)
13. Rosenberg O.A., Bautin A.E., Osovskich V.V. et al. When to start surfactant therapy (ST-therapy) of acute lung injury? *Eur. Respir. J.*, 2001, vol. 18, suppl. 38, pp. 153, 7s. (11th ERS Annual Congress, Berlin)

#### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Бородулина Елена Александровна**  
ГБОУ ВПО «СамГМУ» Минздрава РФ,  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой фтизиатрии и пульмонологии,  
443099, г. Самара, ул. Пионерская, д. 48.  
E-mail: Borodulinbe@yandex.ru

Поступила 19.05.2015