

УДК 616-002.52

Утверждаю
Директор ЦНИИТ РАМН
член-корр. РАМН, профессор


В.В. Ерохин
« 12 » июля 2010 г.


**Комплексное лечение деструктивного
туберкулеза легких с использованием
препарата нативного сурфактанта
«сурфактант-БЛ»**

Методические рекомендации

Учреждение Российской академии медицинских наук Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза (ЦНИИТ РАМН)

Российский научный центр радиологии и хирургических технологий МЗСР (РНЦРХТ МЗСР)

В.В. Ерохин чл-корр. РАМН, профессор, директор ЦНИИТ РАМН

О.В. Ловачева доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением ЦНИИТ РАМН

Л.Н. Лепеха доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением ЦНИИТ РАМН

И.А. Васильева доктор медицинских наук, заведующая терапевтическим отделением ЦНИИТ РАМН

Т.Р. Багдасарян к.м.н., заведующая отделением ЦНИИТ РАМН

О.А. Розенберг доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела медицинской биотехнологии РНЦРХТ МЗСР

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	2
1. Аннотация	3
2. Введение	3
2.1. Общие сведения о сурфактанте, препараты сурфактанта, опыт применения сурфактанта-БЛ в лечении заболеваний легких	4
2.2. Показания и противопоказания для применения препарата сурфактанта-БЛ у больных туберкулезом легких	7
2.3. Материально-техническое обеспечение метода	7
2.4. Используемые препараты, изделия, оборудование	7
3. Описание метода сурфактант-терапии при туберкулезе легких	8
3.1. Методика выполнения подготовительного этапа	8
3.2. Методика проведения ингаляционной сурфактант-терапии при туберкулезе легких	9
3.2.1. Ингаляторы и техника ингаляции	9
3.2.2. Дозы и режим ингаляций	10
4. Оценка эффективности сурфактант-терапии при туберкулезе легких	11
4.1. Сурфактант-терапия при деструктивном туберкулезе, в том числе при наличии лекарственной устойчивости МБТ	11
4.2. Показатели эффективности сурфактант-терапии у больных деструктивным туберкулезом легких, в том числе при наличии лекарственной устойчивости МБТ	11
4.3. Анализ нежелательных реакций при сурфактант-терапии	14
4.4. Анализ эффективности применения сурфактант-терапии при иных клинических формах туберкулеза	15
4.5. Возможность проведения сурфактант-терапии при ряде сопутствующих заболеваний; медицинские пособия и ингаляционные нетуберкулезные лекарственные препараты во время сурфактант-терапии	15
5. Приложение	17
6. Список литературы	18

Список сокращений

А-II	альвеолоциты второго типа, клетки легочной ткани
ЛС	легочный сурфактант
ЛУ	лекарственная устойчивость
МБТ	микобактерии туберкулеза
МЛУ (MDR)	множественная лекарственная устойчивость - разновидность лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза
ОЛУ (XDR)	обширная лекарственная устойчивость - разновидность лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза
ПН	поверхностное натяжение
РДС	респираторный дистресс-синдром
САБ	сурфактант-ассоциированные белки – белки, являющиеся составной частью легочного сурфактанта
ТЛУ (TDR)	тотальная лекарственная устойчивость - разновидность лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза
ФЛ	фосфолипиды
ХТ	Химиотерапия – лечение с помощью лекарственных средств

1. АННОТАЦИЯ

Легочный сурфактант (ЛС) представляет собой липопротеидный комплекс, покрывающий поверхность альвеолярного эпителия легких человека, он располагается на границе раздела фаз воздух – гликокалекс. Доказано, что при туберкулезном воспалении в значительной степени повреждается сурфактантная система легких, поэтому действия, направленные на ее поддержку и восстановление, являются вполне обоснованными и относятся к патогенетическим методам терапии.

Предлагаемый к использованию новый метод лечения больных туберкулезом легких отличается от уже существующих тем, что для усиления действия противотуберкулезной химиотерапии и направленного воздействия на сурфактант-зависимые механизмы патогенеза туберкулеза легких применяется сурфактант-терапия, специально разработанная для этой нозологии и представляющая собой длительное (курсовое) ингаляционное введение нативного препарата сурфактант-БЛ в определенной дозировке и по определенной схеме.

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что ингаляции сурфактанта-БЛ хорошо сочетаются с химиотерапией туберкулеза, позволяя получить лучший эффект лечения в более короткие сроки.

2. ВВЕДЕНИЕ

Анализ эпидемической ситуации по туберкулезу легких за последние 20 лет свидетельствует о подъеме эндемии заболевания. Негативные тенденции проявляются значительным увеличением как заболеваемости по нозологии в целом, так и частоты тяжелых клинических форм при значительном объеме поражения легочной ткани. Вновь стали обычной клинической практикой случаи диссеминированного туберкулеза и казеозной пневмонии. На этом фоне постоянно снижается эффективность противотуберкулезной терапии даже среди контингентов, заинтересованных в быстрейшем излечении. Это явление в значительной мере является следствием туберкулеза, вызванного лекарственно-устойчивыми МБТ, частота которого с каждым годом нарастает при одновременном расширении спектра лекарственной устойчивости штаммов возбудителя от монорезистентности к множественной, обширной, вплоть до тотальной лекарственной устойчивости. Положение в последние годы стало столь серьезным, что многие клиники страны вернулись к использованию методов коллапсотерапии.

Также для усиления эффективности химиотерапии применяют медикаментозные патогенетические воздействия, целью которых является устранение или ослабление действия ведущих факторов патогенеза, вызванных микобактериальной агрессией, и усиление компенсаторных и защитных процессов в организме. Рядом исследователей доказано, что при туберкулезном воспалении в значительной степени повреждается сурфактантная система легких, поэтому действия, направленные на ее поддержку и восстановление, вполне

обоснованы и являются перспективным направлением патогенетической терапии туберкулеза.

Коррекция сурфактантной системы достигает наилучшего эффекта при использовании отечественного препарата легочного сурфактанта - «сурфактанта-БЛ».

Предлагаемый к использованию новый метод лечения больных туберкулезом легких, не имеющих аналогов в Российской Федерации и в мире, отличается от уже существующих тем, что для усиления действия противотуберкулезной химиотерапии и направленного воздействия на сурфактант-зависимые механизмы патогенеза туберкулеза легких применяется сурфактант-терапия, специально разработанная для этой нозологии и представляющая собой длительное (курсовое) ингаляционное введение нативного препарата сурфактант-БЛ в определенной дозировке и по определенной схеме.

2.1. Общие сведения о сурфактанте, препараты сурфактанта, опыт применения сурфактанта-БЛ в лечении различных заболеваний легких.

Легочный сурфактант (ЛС) представляет собой липопротеидный комплекс, покрывающий поверхность альвеолярного эпителия легких млекопитающих, в том числе и человека, и располагающийся на границе раздела фаз воздух - гликокалекс [7, 34] и в гиофазе, покрывающей воздухоносные пути [7, 50]. ЛС синтезируется альвеолоцитами второго типа (А-II) и в других отделах трахеобронхиального дерева, хранится в ламеллярных тельцах и секретируется в альвеолярное пространство [23]. Этот природный комплекс содержит семь классов фосфолипидов (ФЛ), основной из них - фосфатидилхолин. Содержащиеся в ЛС белки представлены четырьмя группами сурфактант-ассоциированных белков (САБ): SP-A, SP-B, SP-C, SP-D. Синтез САБ осуществляется в А-II, клетках Clara и в проксимальных отделах респираторного тракта [35, 41, 55]. Наличие САБ, их локальный синтез, а также освобождение фосфолипидов обнаружено в эпителиальных клетках трахеи [10].

Важнейшим свойством ЛС является его способность снижать ПН на границе воздух-вода с 72 мН/м до 20-25 мН/м. Такое снижение силы ПН существенно уменьшает усилие мышц грудной клетки, необходимое для осуществления вдоха и предотвращает слипание альвеол в конце выдоха [7, 9]. Снижение ПН обусловлено прежде всего свойствами фосфолипидов ЛС.

Кроме основной функции обеспечения механики дыхания - ЛС присущи защитные и барьерные свойства, участие во врожденном и адаптивном локальном иммунитете легочной ткани [7, 8, 51, 53], влияние на поддержание просвета мелких бронхов [17].

Особый интерес представляют свойства сурфактант-ассоциированных белков. Так, SP-B и SP-C играют важную роль в обеспечении биофизических свойств, а SP-A и SP-D вносят существенный вклад в защитные свойства сурфактанта [32, 43, 52]. Эти свойства реализуются путем агрегации и инактивации

потенциальных повреждающих агентов [15, 45] и влиянием на иммунокомпетентные клетки (лимфоциты, альвеолярные макрофаги) в легочной ткани [18, 20, 28, 39, 45, 54]. Эти белки проявляют разные модулирующие действия. Так SP-D обладает противовоспалительными свойствами, а SP-A - как провоспалительным, так и противовоспалительным эффектами [33, 38].

Дефицит и/или качественные изменения состава ЛС описаны при многих заболеваниях легких [7], в том числе при респираторном дистресс-синдроме (РДС) новорожденных [14, 19], синдроме острого повреждения легких (СОПЛ), остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) [21, 22, 27, 46, 49], бронхиальной астме [29, 30, 31, 36], пневмонии [11, 12, 25, 37, 49], при идиопатическом фиброзирующем альвеолите [42, 47], ателектазах [44], лучевом повреждении легких [26], хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [16], саркоидозе [24], туберкулезе и др. [1, 2, 4, 5, 40, 48].

Туберкулез легких. На моделях туберкулеза легких у кроликов и морских свинок обнаружено уменьшение содержания ФЛ и увеличение количества нейтральных липидов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа [1]. Показано также увеличение проницаемости мембран клеток эндотелия и А-II, сопровождающееся внутриклеточным отеком и накоплением жидкости в альвеолярном пространстве. Обнаружены нарушения в синтезе ЛС и его реутилизации А-II, а также в функционировании АМ. Известно, что туберкулез легких характеризуется нарушением дифференцировки АМ, незаконченным фагоцитозом *M. tuberculosis* с персистенцией их в АМ. Более того, схемы противотуберкулезной терапии, включающие препараты изониазида, рифампицина и этамбутола, тем более их комбинации, сами приводят к нарушению биосинтетических процессов в А-II [1]. Таким образом, выявленные нарушения в системе ЛС при туберкулезе легких и отрицательное влияние противотуберкулезной терапии на ЛС явились достаточным основанием для оценки эффективности длительного применения препаратов ЛС в качестве патогенетического средства при лечении туберкулеза легких. Важным аргументом в пользу такого подхода является тот факт, что многократное эндотрахеальное введение препаратов ЛС стимулирует синтез эндогенного ЛС, содержащего весь спектр фосфолипидов, нейтральных липидов и САБ [13]. Последующие исследования на клиническом материале и успешные пилотные клинические испытания разрешенного для применения препарата сурфактант-БЛ у новорожденных и взрослых подтвердили эффективность этого метода при лечении туберкулеза легких [3, 5, 40].

Препараты ЛС могут быть по происхождению разделены на синтетические и природные [7, 56].

Синтетические препараты ЛС. Эти препараты конструируют из конкретных ФЛ - синтетических или выделенных из природных источников (Exosurf и ALEC). Препараты ЛС нового поколения содержат те же фосфолипиды и генно-инженерные (синтетические) САБ человека группы «В» или «С» (Venticute и

Surfaxin), до настоящего времени не разрешенные для медицинского применения.

Синтетические препараты ЛС плохо взаимодействуют с водной поверхностью гликокалекса альвеолярного эпителия, характеризуются худшими характеристиками адсорбции и распределения, а также клиренса с поверхности. В отличие от нативных препаратов ЛС они не обеспечивают восстановление локального иммунитета, эффективного мукоциллиарного клиренса и других защитных функций.

Препараты ЛС из природных источников. Эти препараты могут быть разделены на две группы: модифицированные и немодифицированные. К модифицированным относят Surfacten, Survanta, Curosurf и Surfactant-HL-10. Их получают путем добавления тех или иных компонентов к очищенным липидным экстрактам лаважной жидкости или ткани легкого крупного рогатого скота или свиньи.

Немодифицированные препараты Alveofact, Infasurf, BLES и Сурфактант-БЛ получают из лаважки легкого телят или мелко нарезанного легкого крупного рогатого скота. Они содержат SP-B, SP-C и все классы ФЛ ЛС.

Сурфактант-БЛ (производитель ООО «Биосурф», С-Петербург, Россия) получают из легких крупного рогатого скота. Конечный продукт содержит около 80% ФЛ, нейтральные липиды, свободный холестерин и его эфиры, а также 1.8-2.5% SP-B и SP-C (суммарно). Препарат содержит все классы ФЛ, включая 60-70% ФХ, в основном (63 - 66%) в виде дипальмитоилфосфатидилхолина и 5-6% нейтральных липидов. При электронной микроскопии эмульсии препарата обнаруживаются везикулярные структуры величиной 0,2-0,5 мкм, образующие агрегаты величиной 1,6-1,8 мкм. Препарат обладает высокой активностью как в отношении способности снижать поверхностное натяжение, так и в проявлении защитных и иммуномодулирующих свойств ЛС [6, 7].

В 2000 году препарат сурфактант-БЛ был разрешен Минздравом РФ для лечения респираторного дистресс-синдрома (РДС) новорожденных, в 2003 году - для лечения острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) у взрослых, а в 2008 году - для использования в комплексной терапии туберкулеза легких. Номер регистрационного удостоверения на сурфактант-БЛ, 25 мг - ЛСР-0100119/08 от 15.12.2008г и РN003383/01 от 15.12.2008 (дата оформления рег. удостоверения 23.07.2010) на сурфактант-БЛ, 75 мг. Регистрации препарата сурфактант-БЛ по новым показаниям (лечение туберкулеза легких) предшествовали многолетние пилотные клинические исследования, в результате которых были получены данные об эффективности и безопасности препарата у больных туберкулезом. Эти данные подтвердились и значительно расширились при выполнении многоцентровых клинических испытаний (2006-2007 гг.) и пострегистрационных исследований в рамках Государственных программ 2008-2009 гг.

2.2. Показания и противопоказания для применения препарата сурфактанта-БЛ у больных туберкулезом легких

Опыт клинического изучения и пострегистрационного применения сурфактанта-БЛ более чем у 400 больных туберкулезом легких позволил определить показания и противопоказания к сурфактант-терапии.

Показания для назначения сурфактанта-БЛ

- Больные любой клинической формой туберкулеза легких, сопровождающейся выраженной инфильтрацией легочной ткани, что определяется по рентгенологическим данным.

Ввиду высокой стоимости препарата наиболее рационально его использование при недостаточной эффективности химиотерапии. Сурфактант-БЛ применяется при лечении туберкулеза только на фоне химиотерапии противотуберкулезными препаратами, подобранной согласно современным требованиям.

Противопоказания для назначения сурфактанта-БЛ

- Легочное кровотечение или кровохарканье

Предостережения для назначения сурфактантата-БЛ

- С осторожностью следует назначать пациентам, у которых в анамнезе было кровотечение или кровохарканье. Прямая связь возобновления кровохарканья с сурфактант-терапией не прослежена, но были единичные наблюдения, когда у таких пациентов после 2-5 ингаляций сурфактанта-БЛ появлялось кровохарканье. Возможно, это связано с увеличением объема мокроты и усилением отторжения некротического слоя каверн, что ослабляет стенку сосуда в месте ее повреждения туберкулезным процессом.

- С осторожностью следует назначать пациентам с сахарным диабетом I и II типа. У большинства из них при сурфактант-терапии отмечается **снижение** сахара в крови, что иногда требует уменьшения дозы инсулина.

- Очень редко (1:200 случаев) могут быть проявления аллергической реакции в виде субъективного затруднения дыхания и кратковременной сосудистой реакции в виде покраснения кожных покровов. В этом случае необходимо прекратить введение препарата. По-видимому, курс можно продолжить под защитой антигистаминных препаратов.

2.3. Материально-техническое обеспечение метода

Стандартное клиничко-лабораторное оборудование, материалы и приспособления, используемые в ингаляционных кабинетах противотуберкулезных и общих лечебно-профилактических учреждений.

2.4. Используемые препараты, изделия, оборудование

Ингаляторы **компрессорные с небулайзером** и емкостью для лекарственного препарата не более 10мл, обязательно снабженные **экономайзером** (см. приложение). Экономайзер представляет собой т-образную пластиковую труб-

ку с тремя отверстиями, которая включается в контур компрессор-воздуховод-небулайзер (см приложение 1 и 2).

Препарат сурфактант-БЛ в стандартной упаковке. Регистрационный номер ЛСР-0100119/08 от 15.12.2008г. на сурфактант-БЛ, 25 мг и РN003383/01 от 15.12.2008 (дата оформления нового рег. удостоверения 23.07.2010) на сурфактант-БЛ, 75 мг.

Препарат сурфактант-БЛ должен храниться в морозильной камере холодильника (от -5,0°C до -18,0°C) и транспортироваться до места хранения в переносных холодильниках или в термоконтейнерах при температуре ниже минус 50°C.

Приготовление эмульсии препарата для ингаляции проводится строго согласно «Инструкции по медицинскому применению препарата», вложенной в каждую упаковку.

Противотуберкулезные препараты используются согласно регламентирующим документам – приказ № 109 МЗ РФ 2003г. и Государственному реестру зарегистрированных лекарственных средств РФ.

3. ОПИСАНИЕ МЕТОДА СУРФАКТАНТ-ТЕРАПИИ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ

3.1. Методика выполнения подготовительного этапа

Сурфактант-терапия эмульсией препарата сурфактант-БЛ проводится на фоне подобранной и полностью развернутой противотуберкулезной химиотерапии, чтобы минимизировать возможность возникновения нежелательных явлений на противотуберкулезные препараты. Химиотерапия проводится во время сурфактант-терапии и продолжается после ее завершения. Каких-либо предпочтений или противопоказаний к определенным противотуберкулезным препаратам или их сочетаниям не отмечено.

Пациенту назначаются стандартные или индивидуальные схемы химиотерапии в зависимости от лекарственной чувствительности выделяемого штамма МБТ, переносимости лекарственных препаратов пациентом (в том числе сведений о сопутствующих заболеваниях), данных анамнеза (наличие контакта с туберкулезным больным, ранее применявшиеся схемы лечения туберкулеза, частота выявления штаммов МБТ с лекарственной устойчивостью и спектре ее в регионе проживания пациента).

Таким образом, большинство пациентов будут получать от 4 до 7 противотуберкулезных препаратов с различными способами введения. Во всех случаях рекомендуется избегать ингаляционного способа введения противотуберкулезных препаратов, так как нет сведений о взаимодействии их с эмульсией сурфактанта-БЛ.

В сложных случаях, когда пациент по причинам лекарственной устойчивости выделяемого штамма и/или индивидуальной непереносимости ряда противотуберкулезных препаратов может принимать только 1-3 противотуберкулезных препарата, сурфактант-терапия осуществляется в полном объеме.

В тех случаях, когда из-за выраженных нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты необходимо временно полностью или частично прекратить противотуберкулезную терапию, ранее начатая сурфактант-терапия должна быть продолжена, чтобы не снизить ее эффективность.

Если у пациента выделяется значительное количество мокроты (более 100мл в сутки), то перед назначением сурфактант-терапии возможно провести курс 10-14 дней препаратами, обеспечивающими очищение дыхательных путей от мокроты (отхаркивающие препараты).

3.2. Методика проведения ингаляционной сурфактант-терапии при туберкулезе легких

При туберкулезе легких используют ингаляционный метод введения сурфактанта-БЛ. В связи с тем, что лечение сурфактантом осуществляется длительно, оно должно быть нетравматично для пациента, удобно для персонала и эффективно.

Ингаляционный метод введения сурфактанта-БЛ используют также и для предоперационной подготовки больных туберкулезом легких и продолжают ингаляции до проведения полного курса сурфактант-терапии после операции. Интраоперационное бронхоскопическое введение препарата больным туберкулезом не рекомендуется (данные НИИ Фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург)

3.2.1. Ингаляторы и техника ингаляции

Приготовление эмульсии сурфактанта-БЛ

Перед использованием сурфактант-БЛ (75 мг во флаконе) разводят (эмульгируют) в 2,5 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Для этого вносят 2,5 мл тепло-го (36,0°C-37,0°C) физиологического раствора во флакон и дают ему постоять в течение 2-3 минут. Затем грубую суспензию осторожно перемешивают во флаконе, не встряхивая, набирают эмульсию в шприц тонкой иглой и выливают обратно во флакон по стенке 4-5 раз до полного равномерного эмульгирования, **избегая образования пены. Флакон нельзя встряхивать.** Образуется тонкая равномерная эмульсия, в которой не должно быть хлопьев или твердых частиц. Ее разводят дополнительно 0,9% раствором натрия хлорида до 6 мл (12,5 мг в 1 мл). Далее - 2,0 мл полученной эмульсии переносят в камеру небулайзера и добавляют в нее еще 3,0 мл 0,9 % раствора натрия хлорида, осторожно перемешивая. Таким образом, в камере небулайзера оказывается 25 мг сурфактанта-БЛ в 5,0 мл эмульсии. Это - доза для одной ингаляции одному пациенту. Таким образом, 1 флакон сурфактанта-БЛ (75) мг содержит три дозы для проведения ингаляций трем пациентам. Эмульсия, приготовленная для проведения ингаляций, должна быть использована в течение 2-3 часов, находясь при этом при температуре +4,0°C - +8,0°C (эмульсию не замораживать). Перед использованием эмульсию необходимо осторожно перемешать и согреть до 36,0°C-37,0°C.

Сурфактант-БЛ, 25 мг во флаконе, эмульгируют по такой же методике так, что в конечном объеме 5 мл содержится одна доза для ингаляции.

Для проведения ингаляций используют небулайзерные компрессорные ингаляторы «Boreal», фирмы «Flaem Nuova», Италия или "Pari Boy SX" фирмы Pari GmbH, Германия или их аналоги. Имеются сведения, что сурфактант-БЛ может разрушаться при использовании ультразвуковых ингаляторов («Инструкцию по применению лекарственных средств» (вкладыш в упаковку)). В ингаляторе должна быть небольшая емкость для лекарственных средств около 10 мл, что предотвращает значительные потери препарата при оседании на стенки емкости. Также ингалятор обязательно должен быть снабжен экономайзером, устройством, прекращающим-возобновляющим распыление препарата (см. фото ингалятора в приложении), что позволяет не допустить потерю препарата в атмосферу при выдохе и задержке дыхания. Пациент должен быть обучен медицинским персоналом технике проведения ингаляции сурфактантом-БЛ (см. приложение). Только убедившись, что пациент научился правильно пользоваться ингалятором, начинают сурфактант-терапию. Все эти приемы обеспечивают максимальное поступление сурфактанта-БЛ в легочную ткань.

Ингаляции сурфактанта-БЛ можно проводить в любое удобное время суток, натощак или через 2 часа после еды с тем, чтобы наполненный желудок не мешал глубокому вдоху. Время проведения одной ингаляции имеет довольно значительные индивидуальные колебания, но, как правило, равно 15-20 минутам. Ослабленные пациенты могут продолжать ингаляцию 40-60 минут, делая передышки для отдыха. Если состояние пациента не позволяет использовать эмульсию за указанное время, то при последующих ингаляциях следует разделить дневную дозу на 2 ингаляции, используя для приготовления эмульсии для каждой ингаляции половинную дозу сурфактанта-БЛ в 2-3 мл физиологического раствора.

Разведение препарата сурфактант-БЛ должно проводиться специально обученным медицинским персоналом для исключения потери качества препарата.

Стерилизация небулайзера и уход за ингалятором проводится согласно «инструкции по пользованию прибором».

3.2.2. Дозы и режим ингаляций:

эмульсия сурфактанта-БЛ вводится в ингаляциях в дозе 25 мг за один прием (одна ингаляция)

первые 2 недели - по 5 ингаляций в неделю (обычно в субботу и воскресенье ингаляций не назначают);

следующие 6 недель - по 3 раза в неделю (через 1-2 дня).

Продолжительность курса - 8 недель, суммарная доза сурфактанта-БЛ - 700 мг на курс.

Сурфактант-терапия может быть прервана в любой день по желанию пациента или по любой другой причине, то есть ее прекращение не требует каких-либо действий по постепенному снижению дозы.

4. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СУРФАКТАНТ-ТЕРАПИИ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ

4.1. Эффекты сурфактант-терапии при деструктивном туберкулезе легких, в том числе при наличии лекарственной устойчивости МБТ.

При лечении более 400 больных туберкулезом легких с использованием сурфактант-терапии были установлены следующие характерные для сурфактанта-БЛ клинико-рентгено-лабораторные эффекты.

- Увеличение количества и облегчение выделения мокроты в первые недели ингаляций сурфактанта-БЛ (иногда уже через 2-3 ингаляции), а затем уменьшение и исчезновение мокроты.
- Повышение толерантности к физической нагрузке, в том числе за счет уменьшения (исчезновения) одышки.
- Возможность обходиться без кислородотерапии (как только пациент сможет обходиться без кислородотерапии, ее следует отменить).
- Снижение массивности бактериовыделения.
- Рассасывание инфильтрации и очагов в легочной ткани.
- Истончение стенок каверн за счет рассасывания перикавитарной инфильтрации.
- Улучшение показателей мукоцилиарного клиренса

4.2. Показатели эффективности сурфактант-терапии у больных деструктивным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью МБТ.

Для определения эффективности сурфактант-терапии на фоне химиотерапии была выбрана сложная группа из 100 пациентов.

Критерии включения:

- Инфильтративная и кавернозная формы туберкулеза легких
- Наличие множественной лекарственной устойчивости МБТ
- Наличие полостей распада до 3 см
- Длительность химиотерапии с учетом ЛЧ МБТ до начала данного исследования составляла от 4 до 10 мес. и была расценена как «малоэффективная» или «неэффективная».

Пациенты были разделены на две одинаковые (по 50 человек) группы: «ХТ+сурфактант» и «ХТ» методом рандомизации. С учетом ЛЧ МБТ и индивидуальной переносимости препаратов каждому пациенту была назначена индивидуальная схема противотуберкулезной терапии так, чтобы они получали:

в группе «ХТ+сурфактант» – 4-5 противотуберкулезных химиопрепаратов + курс сурфактанта-БЛ;

в группе «ХТ» – 5-7 противотуберкулезных химиопрепаратов.

Эффективность лечения для каждого пациента обеих групп фиксировали **через 2 месяца** (когда в группе «ХТ+сурфактант» завершился курс сурфактант-

терапии) и **через 4 месяца** (когда в группе «ХТ+сурфактант» прошло 2 месяца после завершения курса сурфактант-терапии). Критерии эффективности были традиционными для фтизиатрии: «абациллирование», «рассасывание инфильтрации легочной ткани», «закрытие полостей распада» (таблицы 1-3) и динамика клинических симптомов проявления болезни.

Снижение массивности и прекращение бактериовыделения

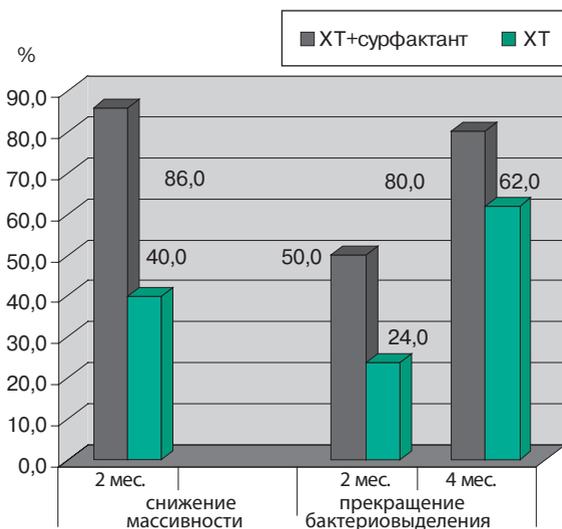


Рис. 1 Частота снижения массивности бактериовыделения и абациллирования у больных «ХТ+сурфактант» и «ХТ» групп.

Рассасывание инфильтрации и очагов

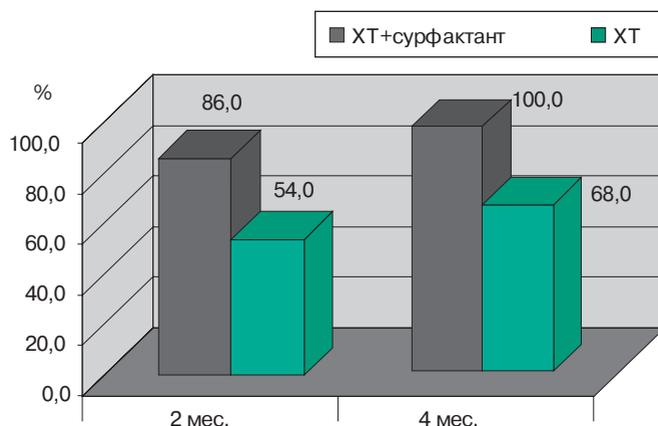


Рис. 2 Частота рассасывания инфильтрации у больных «ХТ+сурфактант» и «ХТ» групп

Динамика каверны

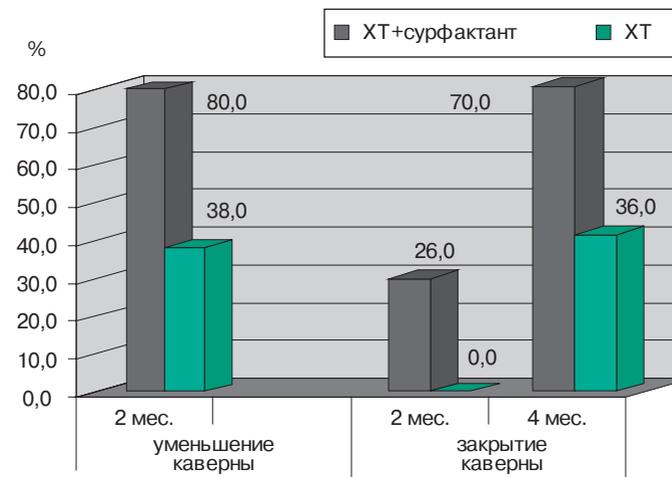


Рис. 3 Частота уменьшения размеров и закрытия полостей распада у больных «ХТ+сурфактант» и «ХТ» групп.

Через 2 мес. в группе «ХТ+сурфактант» показатели были достоверно лучше, чем в группе «ХТ», по критериям: «уменьшение и исчезновение проявлений интоксикации», «нормализация температуры», «уменьшение и исчезновение кашля», «облегчение откашливания мокроты», «уменьшение одышки». Скорее всего, все эти явления связаны между собой и являются следствием улучшения дренажной функции бронхов.

Через 4 мес. в группе «ХТ+сурфактант» (через 2 мес. после прекращения ингаляций сурфактанта-БЛ) почти все показатели были лучше, однако достоверная разница отмечена только по критериям: «уменьшение кашля», «исчезновение кашля», «уменьшение объема мокроты», «исчезновение мокроты». Таким образом, основная и контрольная группы к этому сроку сравнялись по показателям - «уменьшение и исчезновение туберкулезной интоксикации» и «нормализация температуры», но у больных группы «ХТ+сурфактант» эти показатели были зарегистрированы в более ранние сроки.

Эффективность лечения больных туберкулезом, включенных в клиническое исследование в сроки 2 и 4 мес., изучалась по следующим показателям: «снижение массивности бактериовыделения», «прекращение бактериовыделения», «динамика рассасывания инфильтративных и очаговых изменений легочной ткани», «уменьшение размеров деструкции», «закрытие каверны».

Бактериовыделение у больного туберкулезом - самый важный критерий при лечении, поскольку характеризует здоровье конкретного пациента и вероятность распространения инфекции (эпидемический очаг).

Через 2 мес. показатели «Снижение массивности бактериовыделения» и «прекращение бактериовыделения» достоверно чаще регистрировались в

группе «ХТ+сурфактант» (86,0% и 50,0%, соответственно) по сравнению с группой «ХТ» (40,0% и 24,0%, соответственно).

Через 4 мес. результаты по критерию «прекращение бактериовыделения» в группе «ХТ+сурфактант» оставались достоверно выше (80,0%), чем в группе «ХТ» (62,0%).

Рентгенологический метод является самым информативным методом контроля эффективности лечения во фтизиатрии. Через 2 и 4 мес. положительная динамика по критерию «уменьшение инфильтративных и очаговых изменений» оказалась достоверно лучше в группе «ХТ+сурфактант» (86,0% и 100%, соответственно), чем в группе «ХТ» (54,0% и 68,0%, соответственно).

Заживление деструктивных изменений в легком является важнейшим критерием излечения туберкулеза. **Через 2 мес.** по критерию «уменьшение размеров деструкции» показатели были достоверно лучше в группе «ХТ+сурфактант» (80,0%), чем в группе «ХТ» (38,0%). При этом у 13 (26,0%) больных группы «ХТ+сурфактант» произошло не только уменьшение, но и закрытие каверны, что является очень хорошим результатом, учитывая тяжелый контингент больных, включенных в исследование. В группе «ХТ» ни одного подобного результата не наблюдалось. **Через 4 мес.** закрытие каверны отмечено у 70,0% больных группы «ХТ+сурфактант» и у 36,0% группы «ХТ» (разница достоверна).

Приведенные показатели свидетельствуют, что при лечении больных туберкулезом легких курс ингаляций сурфактанта-БЛ хорошо сочетается с противотуберкулезной химиотерапией, позволяя получить лучший эффект лечения в более короткие сроки.

При сравнении показателей функции внешнего дыхания в «ХТ+сурфактант»- и «ХТ»-группах до и через 2 мес. после начала исследования были получены лучшие результаты в группе «ХТ+сурфактант», чем в группе «ХТ», однако разница показателей в группах недостоверна.

4.3. Анализ нежелательных реакций при сурфактант-терапии

Из 50 пациентов группы «ХТ+сурфактант» ни у одного не было нежелательных реакций на ингаляции сурфактанта-БЛ. Препарат не вызывал у пациентов каких-либо неприятных ощущений при проведении процедуры. Таким образом, применение сурфактанта-БЛ на фоне химиотерапии противотуберкулезными препаратами не вызывает нежелательных явлений.

Установлено, что длительные ингаляции сурфактанта-БЛ, не вызывая бронхиальной обструкции у больных туберкулезом легких, приводят к достоверному улучшению газообменной функции легких. Средняя величина прироста PaO₂ в группе «ХТ+сурфактант» до и после сурфактант-терапии состав-

ляла 12,4±2,1 мм рт.ст. В группе «ХТ» достоверного улучшения газообменной функции не зафиксировано.

4.4. Анализ эффективности применения сурфактант-терапии при иных клинических формах туберкулеза:

- при очаговом и ограниченном инфильтративном туберкулезе без деструкции значительно сокращаются сроки лечения из-за быстрого рассасывания инфильтративных и очаговых изменений;
- при диссеминированном туберкулезе, особенно имеющем давность более 6 месяцев, рентгенологический эффект выражен весьма умеренно;
- при сформированных туберкулемах легких эффект практически отсутствует;
- при формировании туберкулемы из инфильтративного процесса назначение сурфактанта-БЛ, как правило, приводит к полному рассасыванию очага или его фрагментации.
- при казеозной пневмонии значительно улучшается состояние пациента, происходит рассасывание инфильтрации, снижение интенсивности деструктивных процессов. При раннем назначении, в течение первых 2 месяцев, сурфактант-терапия способствует ограничению процесса и минимизирует число и размеры деструкций легочной ткани. Часто при тяжелой казеозной пневмонии требуется увеличение вышеописанного 2-месячного курса сурфактант-терапии еще на 4-6 недель в режиме 2-3 ингаляции в неделю. Так как эффект сурфактант-терапии у таких больных не стойкий, через 1-2 недели после прекращения введения сурфактанта могут вернуться такие симптомы, как одышка, мучительный кашель, ухудшение отхождения мокроты.
- При фиброзно-кавернозном туберкулезе курс сурфактант-терапии способствует рассасыванию инфильтративных и очаговых изменений, улучшает дренаж каверн, значительно повышает толерантность к физической нагрузке, может использоваться для предоперационной подготовки.

4.5. Возможность проведения сурфактант-терапии при ряде сопутствующих заболеваний; медицинские пособия и ингаляционные нетуберкулезные лекарственные препараты во время сурфактант-терапии.

Гастрит и язвенная болезнь желудка, токсический (лекарственный) гепатит, носительство вируса гепатита В и/или С, ХОБЛ не являются противопоказанием для назначения сурфактант-терапии.

При сахарном диабете I и II типа следует внимательно следить за показателями сахара в крови, так как возможно **снижение** уровня сахара в период проведения сурфактант-терапии.

Нами наблюдалось 8 пациентов, у которых на фоне химиотерапии проводилась коллапсотерапия (пневмоторакс или пневмоперитонеум). Так как эффект

был недостаточный, решено было провести курс сурфактант-терапии. У всех этих пациентов был получен хороший эффект без каких-либо осложнений. Это позволяет считать, что коллапсотерапия не является противопоказанием для назначения сурфактант-терапии.



На рисунке представлена фотография небулайзера с подачей аэрозоля через маску. Для проведения ингаляций Сурфактанта-БЛ следует использовать только загубник, входящий в комплект поставки компрессорного ингалятора (см. инф. стр. 17).

Приложение

Методика дыхания при проведении ингаляций сурфактанта-БЛ.

Компрессорный ингалятор приводится в рабочее состояние, в его контур обязательно включается экономайзер. **Экономайзер** представляет собой т-образную пластиковую трубку с тремя отверстиями, которая присоединяется к воздуховоду в месте соединения с компрессором или небулайзером. При включенном ингаляторе закрытие отверстия экономайзера пальцем обеспечивает прохождение воздушного потока в небулайзер и распыление препарата, а открытие отверстия экономайзера прерывает воздушный поток, тем самым прекращая распыление препарата. Синхронизируя работу экономайзера (закрытие и открытие его отверстия пальцем) и дыхание, следует добиться, чтобы препарат распылялся только во время глубокого вдоха через загубник ингалятора. Это обеспечит максимальную доставку препарата в дыхательные пути, т.е. эффективное использование дорогостоящего препарата за счет минимизации его потерь при ингаляции.

Проведению ингаляций пациента обучает медицинский персонал, используя в качестве распыляемого препарата физиологический раствор, 2-4 мл которого заливают в камеру небулайзера. Далее пациент делает:

- Выдох, берет загубник в рот, плотно обхватывая губами
- Начинает медленный вдох и закрывает отверстие экономайзера пальцем (начинается распыление препарата)
- Вдох продолжается, экономайзер закрыт
- экономайзер открывается (убирается палец с отверстия экономайзера), при этом вдох продолжается или дыхание задерживается
- Экономайзер открыт - начинается выдох, лучше вынуть загубник изо рта. Сделать несколько обычных дыхательных движений и повторить вдыхание эмульсии сурфактанта. **Больной не должен уставать во время процедуры.** Нельзя форсировать дыхание во время ингаляции. Если у больного возникает усталость, необходимо сделать перерыв на 15-20 минут и продолжить ингаляцию.

• **Внимание!** Из рта и носа пациента **при выдохе** не должно поступать «облачко» аэрозоля. Наличие такого «облачка» указывает на то, что аэрозоль не вдыхается, а задерживается в ротовой полости и глотке. Следует отрабатывать правильные приемы дыхания и добиться правильного проведения ингаляции. Только после этого можно приступить к сурфактант-терапии.

Список литературы

1. Ерохин В.В., Романова Л.К. Сурфактантная система легких. В кн.: Ерохин В.В., Романова Л.К. (ред.) Клеточная биология легких в норме и при патологии. Руководство для врачей. М: Медицина; 2000. 167-181.
2. Ерохин В.В. Морфофункциональное состояние клеток легких при туберкулезном воспалении. В кн.: Ерохин В.В., Романова Л.К. (ред.) Клеточная биология легких в норме и при патологии. Руководство для врачей. М: Медицина; 2000. 496-518.
3. Ерохин В.В., Ловачева О.В., Лепеха Л.Н., Розенберг О.А., Сейлиев А.А., Волчков В.А. Способ лечения туберкулеза легких. Патент на изобретение №2195313 от 27 декабря 2002г.
4. Лепеха Л.Н. Сурфактантная система легких при экспериментальном туберкулезе и оценка ее морфофункционального состояния у человека. Автореферат дисс. д-ра биол. наук, Москва, 1995.
5. Ловачева О.В., Черниченко Н.В., Евгущенко Г.В. и соавт. Результаты применения препарата сурфактанта в комплексной терапии больных деструктивным туберкулезом легких. Проблемы туберкулеза и болезней легких 2006; (10) 12-17.
6. Розенберг О.А., Данилов Л.Н., Волчков В.А. и соавт. Фармакологические свойства и терапевтическая активность отечественных препаратов легочного сурфактанта. Булл. эксперим. биол. и мед. 1998; 126 (10):455-458.
7. О.А.Розенберг. Легочный сурфактант и его применение при заболеваниях легких. Общая реаниматология, 2007, т.III, № 1, с. 66-77.
8. Романова Л.К. Легкие – иммунный орган. В кн.: Ерохин В.В., Романова Л.К. (ред.) Клеточная биология легких в норме и при патологии. Руководство для врачей. М: Медицина; 2000. 253-269.
9. Bangham, A.D. Artificial lung expanding compound (ALECtm), In: Lasic and Parahajopoulos, eds. Medical applications of liposomes. Elsevier Science. 1998. 455-452.
10. Barrow R.E. Chemical structure of phospholipids in the lungs and airways of sheep. Respir Physiol. 1990, 79:1-8.
11. Baughman R.P., Stein E., MacGee J. et al. Changes in fatty acids in phospholipids of the bronchoalveolar fluid in bacterial pneumonia and in adult respiratory distress syndrome. Clin. Chem. 1984; 30: 521-525.
12. Baughman R.P., Sternberg R., Hull W. et al. Decreased surfactant protein A in patients with bacterial pneumonia. Am. Rev. Respir. Dis. 1987; 147: 653-658.
13. Bunt J.E.H. Surfactant therapy stimulates endogenous surfactant synthesis in premature infants. Crit. Care Med. 2000; 28: 3383.
14. Cotton R.B. and Olsson T. Lung mechanics in respiratory distress syndrome.

In: Robertson, B. and Taeusch, H.W. eds. Surfactant therapy for lung disease. Lung biology in health and disease. New York: Marcel Dekker, Inc.; 1995. 84:121-150.

15. Crouch E., Wright. J.R. Surfactant proteins A and D and pulmonary host defense. Ann. Rev. Physiol. 2001; 63: 521-534.
16. Devendra G. and Spragg R.G. Lung surfactant in subacute pulmonary disease. Respiratory Research 2002; 3: 19-30.
17. Enhorning G. Pulmonary surfactant function in alveoli and conducting airways. Can Respir J., 1996, 3:21-27.
18. Erpenbeck V.J. Malherbe D.C., Sommer S et al. Surfactant protein D regulates phagocytosis of Grass pollen-derived starch granules by alveolar macrophages. Appl. Cardiopulm. Pathophysiol. 2004; 13 (1): 31-32.
19. Floros J. Veletza V., Kotikalapudi P et al. Dinucleotide repeats in the human surfactant protein B gene and respiratory distress syndrome. Biochem. J. 1995; 305:583-590.
20. Floros J., Phelps D.S., Pison U. et al. Pulmonary surfactant-update on function, molecular biology and clinical implications. Current Respiratory Med. Rev. 2005; 1 (1): 77-84
21. Green K.E., Wright J.R., Steinberg K.R. et al. Serial changes in surfactant-associated proteins in lung and serum before and after onset of ARDS. Am. J. Resp. Crit. Care Med. 1999; 160:843-1850.
22. Gregory T.J., Longmore W.J., Moxley M.A. et al. Surfactant chemical composition and biophysical activity in acute respiratory distress syndrome. J. Clin. Invest. 1991;88:1976-1981.
23. Gross N.K. Barnes E., Narine K.R. Recycling of surfactant in black and beige mice: pool sizes and kinetics. J. Appl. Physiol. 1988; 64: 1027-1025.
24. Günther A. et al. Surfactant abnormalities in idiopathic pulmonary fibrosis, hypersensitivity pneumonitis and sarcoidosis. Eur. Respir. J. 1999; 14: 565-576.
25. Günther A., Siebert C., Schmidt R. et al. Surfactant alterations in severe pneumonia, ARDS and cardiogenic lung edema. Am. J. Resp. Crit. Care Med. 1996; 153: 176-184.
26. Hallman M., Maasita P., Kivisaari L. et al. Changes in surfactant in bronchoalveolar lavage fluid after hemithorax irradiation in patients with mesothelioma. Am. Rev. Respir. Dis. 1990; 141: 998-1007.
27. Hallman M., Spragg R., Harrell J.H. et al. Evidence of lung surfactant abnormality in respiratory failure. Study of bronchoalveolar lavage phospholipids, surface activity, phospholipase activity and plasma myoinositol. J. Clin. Invest. 1982;70: 673-683.
28. Hawgood S. The hydrophilic surfactant protein SP-A: Molecular biology, structure and function. In: Robertson B., Van Golde L.M.G., Batenburg J.J., eds.

Pulmonary surfactant: From molecular biology to clinical practice. Amsterdam: Elsevier; 1992. 33-54.

29. Hohlfeld J., Fabel H., Hamm H. The role of pulmonary surfactant in obstructive airway disease. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 482-491.

30. Hohlfeld J.M. Potential role of surfactant in asthma. *Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.* 2004; 13 (1): 44-45.

31. Hohlfeld J.M. The role of pulmonary surfactant in asthma. Major components of surfactant (functions), *Respir. Res.* 2002; 3: 4-12.

32. Ikegami M. SP-B protects lung from inflammation. *Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.* 2004; 13 (1): 45-47.

33. Kaplan J.H., Casey J.A., Savani R.C. et al. Differential response of collectin deficient mouse models to bleomycin induced lung injury. *Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.* 2004; 13 (1) 51-52.

34. King R.J. and Clements J.A. Surface active materials from dog lung: composition and physiological correlations. *Am. J. Physiol.*, 1972; 223: 715-726.

35. Knorr A., Gray M.E., Hull W.M., Whitsett J.A., Stahlman M.T. Developmental expression of SP-A and SP-A mRNA in the proximal and distal respiratory epithelium in the human fetus and newborn. *J.Histochem Cytochem*, 1993, 41:1311-1319.

36. Kurashima K. et al. Surface activity of sputum from acute asthmatic patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 1254-1257.

37. Lewis J. and Veldhuizen R. The role of surfactant in pneumonia and sepsis. *Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.* 2004; 13 (1): 55-57.

38. Lewis J., Veldhuizen R. The role of surfactant in the pathophysiology of acute lung injury. *Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.* 2004; 13: (1)53-55.

39. Lewis J.F., Jobe A.H. Surfactant and the adult respiratory distress syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147: 218-233.

40. Lovacheva O.V., Chemichenko N.V., Lepekha L.N. et al. Use of surfactant-BL (S-BL) in complex treatment of pulmonary TB patients. *Eur.Respir.J* 2003; 22: 521-521.

41. Madsen J., Kliem A., Tornoe I. et al. Localization of lung surfactant protein D on mucosal surface in human tissue. *J. Immunol*, 2000, 164:5866-5870.

42. McCormack F.X., King T.E., Voelker D.R. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. Abnormalities in the bronchoalveolar lavage content of surfactant protein A. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 144: 160-169.

43. Miles P.R. Bowman L., Rao K.M. et al. Pulmonary surfactant inhibits LPS-induced nitric oxide production by alveolar macrophages. *Am. J. Physiol.* 1999; 276 (1Pt1): 186-196.

44. Oyarzun M.J., Stevens, P. and Clemens J.A. Effect of lung collapse on alveolar surfactant in rabbits subjected to unilateral pneumothorax. *Exp. Lung. Res.* 1989; 15: 90-96.

45. Phelps D.S. Surfactant regulation of host defense function in the lung: a question of balance. *Pediatr. Pathol. Mol. Med.* 2001; 20: 269-274.

46. Pison U., Seeger W., Buchhorn R. et al. Surfactant abnormalities in patients with respiratory failure after multiple trauma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140: 1033-1039.

47. Robinson P.S., Watters L.C., King T.E. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. Abnormalities in the bronchoalveolar lavage fluid phospholipids. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 137: 585-592.

48. Rosenberg O., Bautin A., Osovskich V. et al. Surfactant therapy for acute and chronic lung diseases. *Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.* 2004; 13 (1): 78-78.

49. Schmidt R., Meier U., Yabut-Perez M. et al. Alteration of fatty acid profiles in different pulmonary surfactant phospholipids in acute respiratory distress syndrome and pneumonia. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 2001; 163: 95-100.

50. Sims D.E., Horne MM, Heterogeneity of the composition and thickness mucus in rats. *Am J. Physiol*, 1997, 273: L1036-L1041.

51. van Iwaarden J.F. and van Golde L.M.J. Pulmonary surfactant and lung defense. In: Robertson B., Taeusch H.W., eds. *Surfactant therapy for lung disease. Lung*

52. van Iwaarden J.F. Claassen E., Jeurissen S.H. et al. Alveolar macrophages, surfactant lipids, and surfactant protein B regulate the induction of immune responses via the airways. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2001; 24 (4): 452-458.

53. Wollmer, P., Jonson, B., and Lachmann, B., Evaluation of lung permeability. In: Robertson, B. and Taeusch, H.W., eds. *Surfactant therapy for lung disease. Lung biology in health and disease*, New York: Marcel Dekker, Inc.; 1995, v. 84, 199-215.

54. Wright J.R. Immunomodulatory functions of surfactant. *Physiol Rev.* 1997; 77: 931-942.

55. Xu P., Hashimoto S., Miyazaki H. et al. Morphometric analysis of the immunohistochemical expression of Clara cell 10 kDa protein and surfactant protein A and B in the development bronchi and bronchioles of human fetuses and neonates. *Virchows Arch* 1998, 432:17-25.

56. Rosenberg O., Seiliev A., Zhuikov A. Lung surfactants: Correlation between biophysical characteristics, composition and therapeutic efficacy. In: Gregory Gregoriadis, ed., *Liposome Technology*, Informa Healthcare, 2006, 3rd ed, Vol.III, Ch. 17: 317-346.

