



Ингаляционная терапия сурфактантом в комплексном лечении больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью

Е. М. ЖУКОВА, Н. В. СТАВИЦКАЯ, Е. Ю. ПУШКАРЕВА, О. А. СМОЛЕНЦЕВА

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить основные эффекты ингаляционного введения препарата сурфактанта в интенсивной фазе химиотерапии по режимам, включающим препараты бедаквилин и линезолид у больных туберкулезом с МЛУ на фоне ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое, открытое, контролируемое проспективное когортное исследование. Включено 80 больных с МЛУ-ТБ/ВИЧ-и, которые были рандомизированы в две группы: СТ+ – 40 больных, которые в дополнение к противотуберкулезной терапии, содержащей бедаквилин и линезолид, в интенсивную фазу получали ингаляции суспензией препарата сурфактант-БЛ по схеме, курс – 28 процедур занимал 2 мес., суммарная доза сурфактанта – 700 мг; группу (СТ-) – 40 пациентов, которые получали только противотуберкулезную терапию. Для оценки выраженности респираторных симптомов у пациентов использовали разработанную нами балльную шкалу. Все пациенты получали также антиретровирусную терапию (АРТ).

Результаты. В группе СТ+ по сравнению с СТ- отмечено уменьшение выраженности клинических проявлений туберкулеза и сроков их купирования, повышение частоты закрытия полостей распада на 21,2%, а прекращение бактериовыделения на 28,6%. Это выше, чем в группе СТ-, и это за короткий срок в 10 недель. Ни у одного пациента не было нежелательных реакций на ингаляции сурфактанта. У пациентов курс лечения сурфактантом хорошо сочетался с режимами противотуберкулезной химиотерапии для МЛУ-ТБ, включающими бедаквилин и линезолид, а также с АРТ.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, МЛУ туберкулез, сурфактант, противотуберкулезная химиотерапия, бедаквилин, линезолид.

Для цитирования: Жукова Е. М., Ставицкая Н. В., Пушкарева Е. Ю., Смоленцева О. А. Ингаляционная терапия сурфактантом в комплексном лечении больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью // Туберкулез и болезни легких. – 2023. – Т. 101, № 1S. – С. 32–38 <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1S-32-38>

Inhalation Surfactant Therapy within Comprehensive Treatment of HIV-Infected Patients with Multiple Drug Resistant Tuberculosis

Е. М. ZHUKOVA, N. V. STAVITSKAYA, E. YU. PUSHKAREVA, O. A. SMOLENTSEVA

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Russian Ministry of Health, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

The objective: to evaluate the main effects of surfactant inhalations during the intensive phase of chemotherapy with the regimen containing bedaquiline and linezolid in HIV-infected patients with multiple drug resistant tuberculosis.

Subjects and Methods. A single-center, open-label, controlled prospective cohort study was conducted. 80 patients with MDR-TB/HIV were enrolled in the study and randomized into two groups: ST+ Group included 40 patients who in addition to anti-tuberculosis therapy containing bedaquiline and linezolid during the intensive phase received inhalation of the suspension of Surfactant-BL according to a certain regimen. The course of 28 inhalations took 2 months, the total dose of surfactant was 700 mg. ST- Group included 40 patients who received anti-tuberculosis therapy only. To assess the severity of respiratory symptoms in patients, we used our own scoring. All patients also received antiretroviral therapy.

Results. In the ST+ Group versus ST- Group, there was a decrease in the severity of tuberculosis clinical manifestations and timing of their relief, higher frequency of cavity healing by 21.2%, and faster sputum conversion by 28.6%. These rates are higher than in ST- Group and this is a short period of 10 weeks. None of the patients developed adverse reactions to surfactant inhalations. Patients tolerated well the combination of surfactant therapy, MDR TB chemotherapy containing bedaquiline and linezolid, and ART.

Key words: HIV infection, multiple drug tuberculosis, surfactant, anti-tuberculosis chemotherapy, bedaquiline, linezolid.

For citation: Zhukova E.M., Stavitskaya N.V., Pushkareva E.Yu., Smolentseva O.A. Inhalation surfactant therapy within comprehensive treatment of HIV-infected patients with multiple drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, vol. 101, no. 1S, pp. 32–38. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1S-32-38>

Для корреспонденции:
Жукова Елена Михайловна
E-mail: zhukovaem@ngs.ru

Correspondence:
Elena M. Zhukova
Email: zhukovaem@ngs.ru

Введение

Эффективность лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ) не превышает 60%, а у пациентов с сочетанием МЛУ ТБ и ВИЧ-инфекции (ВИЧ-и) этот показатель составляет лишь 41% [2].

Сибирский федеральный округ (СФО) остается неблагоприятным по туберкулезу и распространенности ВИЧ-инфекции среди округов РФ [9, 18]. В СФО в 2021 г. среди впервые зарегистрированных больных туберкулезом 38,7% были ВИЧ-позитивными. Практически все показатели, отражающие эффективность лечения больных ТБ, в СФО ниже, чем в РФ [9, 23]. Проведение современных режимов химиотерапии туберкулеза у таких пациентов затруднено высокой коморбидностью, неизбежной полипрагмазией, большой частотой нежелательных реакций (НР) на препараты и их сочетания, низкой приверженностью пациентов к лечению.

Одной из ключевых современных тенденций фтизиатрии является широкое внедрение краткосрочных режимов химиотерапии (ХТ) туберкулеза без потери эффективности. Важной составляющей успеха новых подходов к лечению является подбор препаратов патогенетического сопровождения [2], способствующих, в частности, интенсификации процессов заживления в пораженной легочной ткани.

Установлено, что легочный сурфактант, наряду с участием в процессе осуществления дыхания обеспечивает молекулярные механизмы врожденного и приобретенного иммунитета легких и обладает противовоспалительными свойствами [3, 4, 6, 7, 8, 10, 14, 15, 16, 17, 19, 21, 22]. Дефицит сурфактанта, вызванный гибелью альвеолоцитов II типа его синтезирующих, рассматривается как ведущая причина коллабироваия альвеол с развитием микроателектазирования и тяжелого нарушения вентилиционно-перфузионных отношений. В условиях воспаления одновременно происходит активная утилизация компонентов сурфактанта, связанная со стимуляцией альвеолярных макрофагов, участвующих в фагоцитозе *Mycobacterium tuberculosis*. Одновременное снижение продукции компонентов сурфактанта в пораженных участках легких и усиление его потребления в прилегающей интактной легочной ткани приводят к дезорганизации мономолекулярной пленки сурфактанта на внутренней поверхности альвеол, их коллабироваию и прогрессии дыхательной недостаточности [3, 4, 5, 6, 20].

В настоящее время в клинике активно используется нативный препарат сурфактанта (сурфактант-БЛ, РФ), выделенный из легких крупного рогатого скота, близкий по составу и свойствам сурфактанту легкого человека. Установленная клиническая эффективность и безопасность ингаляций сурфактанта при лечении туберкулеза, в том числе с МЛУ, послужили основанием рекомендовать препараты сурфактанта для коррекции нарушений

сурфактантной системы легких [5, 8, 12, 13]. Сурфактант-терапия (СТ) успешно использовалась у больных туберкулезом, при лечении которых применялись препараты основного и резервного ряда, однако когортных исследований больных туберкулезом, получающих режимы химиотерапии с включением новых противотуберкулезных препаратов (бедаквилин, линезолид, деламанид) не проводилось.

Опыт применения сурфактанта для лечения пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции практически ограничивается единичными наблюдениями [1]. Позитивным фактором экспериментального морфологического подтверждения эффективности экзогенных сурфактантов и накопленный во фтизиатрической практике опыт послужили предпосылками для применения нами ингаляционной терапии сурфактантом у наиболее сложного контингента пациентов – туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью на фоне ВИЧ-инфекции.

Цель исследования

Оценить основные эффекты применения ингаляционного введения препарата нативного сурфактанта в интенсивной фазе химиотерапии, включающей новые противотуберкулезные препараты бедаквилин и линезолид у больных МЛУ туберкулезом на фоне ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы

Исследование одноцентровое, открытое, контролируемое, проспективное когортное проводилось на базе терапевтического отделения ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России в период 2022-2023 гг. В исследование включены 80 пациентов. Критерии включения: возраст от 18 до 65 лет; наличие МЛУ-ТБ и ВИЧ-инфекции. Критерии невключения: беременность и кормление грудью; анамнестические указания на легочное кровотечение; индивидуальная лекарственная непереносимость, не позволяющая назначить полную комбинацию противотуберкулезных препаратов по режиму МЛУ/пре-ШЛУ-ТБ или невозможность их включения в схему из-за сопутствующих заболеваний; индивидуальная лекарственная непереносимость препарата сурфактанта; сопутствующие соматические заболевания в стадии декомпенсации. Исследование проводили на основании решения локального этического комитета ФГБУ «ННИИТ» по утвержденному протоколу. Все пациенты дали информированное добровольное согласие на исследование.

Пациенты, включенные в исследование, были рандомизированы в 2 группы – СТ+ и СТ–, по 40 больных в каждой. Пациентам группы СТ+ со второй недели химиотерапии туберкулеза назначали сурфактант-БЛ (ООО "Биосурф", Санкт-Петербург,

Россия) в соответствии с инструкцией по применению препарата по показанию «в комплексной терапии туберкулеза легких» на фоне развёрнутой противотуберкулёзной химиотерапии. Эмульсия сурфактанта-БЛ назначалась в ингаляциях в дозе 25 мг 5 раз в неделю первые 2 недели, а затем – следующие 6 недель по 3 раза в неделю (методика описана [4, 5]). Ингаляции проводили с помощью компрессорного ингалятора NE-C300 Complete (NE-C300-RU) до еды или через 1,5-2 часа после приема пищи. Продолжительность курса составляла 8 недель, суммарная доза сурфактанта – 700 мг. Больные в группе СТ– также получали противотуберкулёзную химиотерапию с учетом актуальных клинических рекомендаций [12] без ингаляций сурфактанта.

Началом лечения в группах был определен первый день получения полной схемы противотуберкулёзных препаратов (ПТП), точкой контроля был избран период получения 74 полных доз ПТП (в группе СТ+ это совпадало с завершением курса сурфактанта).

Сравнение клинико-лабораторных показателей и оценка результатов лечения: наличие и выраженность респираторных симптомов; уменьшение/прекращение бактериовыделения методами микроскопии и посева (на жидких питательных средах в автоматизированной системе Bactec MGIT 960); изменения рентгенологической картины (темпы рассасывания специфического процесса, закрытия единственной или одной из полостей распада). Оценка выраженности респираторных симптомов проводилась в соответствии с разработанной нами шкалой, представленной в перечне 1.

Группы пациентов были сопоставимы по основным характеристикам. В группах СТ+ и СТ- преобладали пациенты в возрасте до 50 лет (36 (90%) и 37 (92,5%) соответственно), мужчин было 30 (75%) и 31 (77,5%). Туберкулез легких был впервые выявлен у 57,5% и 47,5% больных соответственно, рецидив туберкулеза – у 30% и 32,5%, хроническое течение туберкулеза – у 12,5% и у 20%. Инfiltrативный, диссеминированный и фиброзно-кавернозный туберкулез в группе СТ+

был в 37,5%, 30% и 30%, в группе СТ- в 32,5%, 37,5% и 32,5% соответственно.

У всех пациентов в группах СТ+ и СТ- был туберкулез с МЛУ (критерий включения), из них туберкулез с пре-ШЛУ выявлен в 42,5% и 47,5% случаях соответственно. Всего было зарегистрировано более тридцати вариантов лекарственной устойчивости возбудителя (МБТ) к противотуберкулёзным препаратам (ПТП) основного и резервного ряда. Значимых различий в распределении пациентов по профилю устойчивости МБТ между группами не установлено.

Другие сопутствующие заболевания, кроме ВИЧ-инфекции (критерий включения), были выявлены у всех пациентов от одной до семи разных нозологий. Наиболее часто встречались: хроническая обструктивная болезнь легких, патология желудочно-кишечного тракта, вирусные гепатиты; различий между группами по спектру и количеству сопутствующих заболеваний не было. У всех пациентов ВИЧ-инфекция установлена на догоспитальном этапе, IVБ стадия была у 92,5% (в группе СТ+0 и у 77,5% в группе СТ-, IV В стадия – у 7,5% и 22,5% соответственно ($p=0,11$)). Все пациенты принимали трехкомпонентную антиретровирусную терапию.

Противотуберкулёзную терапию в интенсивной фазе проводили в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями [12] по режимам для МЛУ/пре-ШЛУ-ТБ. Основой режимов химиотерапии, включавших пять-шесть противотуберкулёзных препаратов, служило сочетание препаратов группы А (моксифлоксацин/левофлоксацин, бедаквилин, линезолид) с циклосерином.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием стандартного пакета программ Microsoft Excel 2007, Statistica 6.0. При этом определяли среднюю арифметическую величину (M), стандартную ошибку средней (m). Статистическую значимость различий (p) определяли с помощью t -критерия Стьюдента (при нормальном распределении) и χ^2 Пирсона, точного теста Фишера (ТТФ) при непараметрических данных. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Перечень 1. Оценка выраженности респираторных симптомов (в баллах)

List 1. Assessment of respiratory symptoms intensity (in scores)

Симптом	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла
Кашель	Только утром	Редкие эпизоды (2-3), в течение дня	Частые эпизоды (более 3 раз), в течение дня.	–
Количество отделяемой мокроты	Скудное количество, непостоянный симптом	Скудное количество, постоянно	Умеренное количество (до 50 мл), в течение дня	Более 50 мл в течение дня
Одышка	Одышка при быстрой ходьбе или при подъеме на небольшое возвышение	Одышка приводит к более медленной ходьбе по сравнению с другими людьми того же возраста или заставляет делать остановки при ходьбе в своем темпе по ровной поверхности	Одышка заставляет делать остановки при ходьбе на расстоянии до 100 метров или через несколько минут ходьбы по ровной поверхности	Одышка делает невозможным выходить за пределы дома, возникает при одевании и раздевании

Результаты исследования

Данные о частоте, выраженности респираторных симптомов (РС) у пациентов сравниваемых групп до лечения и в точке контроля представлены в таблице 1. Отмечено уменьшение доли больных с респираторными симптомами, среди которых ведущим был кашель. На старте лечения у большинства пациентов кашель был постоянным (каждый день) и эпизодическим (до 2-3 раз в день). В группе СТ+ в точке контроля отмечено статистически значимое снижение не только числа пациентов с жалобой на кашель (с 34 до 15 пациентов), но и выраженности этого симптома (M+m с 1,5±0,1 до 1±0 балла, p<0,001). Значимых различий в динамике частоты и выраженности кашля в группе СТ- не обнаружено (M+m с 1,5±0,1 до 1,4±0,1 балла, p>0,05).

Вторым по частоте встречаемости респираторным симптомом было отделение мокроты. До лечения преимущественно отмечалось выделение мокроты в скудном количестве постоянно, каждый день. Ранний клинический эффект назначения ингаляций сурфактанта у большинства (34/40 (82,5%)) больных прежде всего проявился в улучшении экспекторации мокроты и в увеличении ее количества уже после ингаляций 3-4 доз сурфактанта, при этом все пациенты отмечали, что мокрота отходит легко без всяких усилий, ни у одного из них не отмечалось приступов кашля. В последующем количество мокроты уменьшалось, а затем исчезло. Подобный эффект СТ (увеличение количества мокроты и облегчение ее отхождения) у пациентов после первых ингаляций был описан ранее другими исследователями, расценивался как критерий «хорошего ответа на сурфактант-терапию». Видимо, такая позитивная динамика была обусловлена активацией мукоцилиарного клиренса и улучшением дренажной функции бронхов [5, 10, 11].

В точке контроля отмечено, что в группе СТ+ имелось значимое снижение частоты пациентов, выделяющих мокроту, а также уменьшение ее количества (M+m с 2,3±0,1 до 1±0 баллов, p<0,05). В группе СТ- число лиц с выделением мокроты и интенсивность этого РС (M+m с 2,2 ±0,1 до 1,74±0,16) статистически значимо не изменились.

Третьим по частоте встречаемости РС у исследуемых лиц была одышка. В точке контроля число пациентов в группе СТ+, предъявляющих жалобу на одышку, снизилось (табл. 1), также уменьшилась интенсивность одышки (M+m с 1,4±0,1 до 0,9±0,09 балла, p < 0,05). В группе СТ- число лиц с жалобой на одышку снизилось незначительно (с 23 до 19), а средняя ее выраженность не изменилась (M+m 1,3±0,1 балла).

Таким образом, к моменту контрольной точки динамика частоты и выраженности РС у пациентов группы СТ+ по сравнению с группой СТ- была более выраженной и статистически значимой по сравнению с началом лечения.

Таблица 1. Частота и выраженность респираторных симптомов в процессе лечения в группах СТ+ и СТ-

Table 1. Incidence and severity of respiratory symptoms in ST+ and ST- Groups

Сроки наблюдения	Респираторные симптомы (РС)							
	Сумма РС M+m (баллы)	Частота симптома						
		кашель абс.	кашель %	мокрота абс.	мокрота %	одышка абс.	одышка %	
группа СТ+ n=40								
1	Начало лечения	1,74±0,07	34	85	28	70	21	52,6
2	Контрольная точка	1,0±0	15	37,5	10	25,6	10	25
группа СТ- n=40								
3	Начало лечения	1,7±0,08	33	82,5	29	72,5	23	57,5
4	Контрольная точка	1,63±0,09	26	65	22	55	19	40
	p1-2	< 0,001	0,00002		0,00001		0,021	
	p3-4	> 0,05	0,13		0,162		0,50	
	p1-3	> 0,05	0,773		0,999		0,66	
	p2-4	< 0,001	0,025		0,012		0,062	

Примечание: p – уровень статистической значимости разницы между аналогичными данными в строках.

Note: p is the level of statistical significance of the difference between similar data in the rows.

При начале лечения симптомы туберкулезной интоксикации в группах СТ+ и СТ- отмечены в 72,5% и 67,9%, p = 0,63). В контрольной точке симптомы интоксикации купировались у 45% пациентов группы СТ+ и лишь у 25% в группе СТ- (p=0,006). У пациентов СТ+ по сравнению с СТ- отмечена нормализация температуры тела в более короткие сроки: 2,8 и 5,3 недели, соответственно (p < 0,05).

Анализ полученных данных показал, что раннее использование СТ в интенсивную фазу химиотерапии по режимам МЛУ/пре-ШЛУ-ТБ позволило добиться выраженной положительной динамики по сравнению с группой сравнения, не принимавшей сурфактант.

Динамика бактериовыделения у пациентов обеих групп представлена в таблице 2. У пациентов с положительной бактериоскопией мокроты в группах СТ+ и СТ- бактериовыделение было умеренным (в 40,9% и 47,4% случаев), обильным (в 31,8% и 47,4% случаев) и скудным (в 27,3% и 22,2% случаев соответственно). В контрольной точке бактериовыделение прекратилось у 18 (81,8%) из 22 пациентов группы СТ+, имевших бактериовыделение до начала лечения. У остальных 4 пациентов (все с исходным массивным бактериовыделением – более 100 МБТ в поле зрения) массивность бактериовыделения снизилась до 10 МБТ в поле зрения.

В группе СТ- негативация мокроты наблюдалась лишь в 9/18 (50%) случаев, снижение массивности бактериовыделения отмечено у 5 пациентов, а у 4 оно сохранялось на прежнем уровне. Кроме того, в группе СТ- у 1 пациента было зарегистрировано появление бактериовыделения при исходном его отсутствии.

Таблица 2. Динамика бактериовыделения у больных групп СТ+ и СТ-

Table 2. Changes in bacillary excretion in ST+ and ST- Groups

Группы	Число больных							
	Бактериоскопия + до лечения		Бактериоскопия – в точке контроля по завершению лечения		Посев (Вастес) + до лечения		Посев (Вастес) – в точке контроля	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
СТ+	22	55%*	18	81,8%**	28	70%*	22	78,6%**
<i>p</i>			0,046				0,04	
СТ-	18	45%*	9	50%**	24	60%*	12	50%**

Примечание: * – доля (%) относительно всех больных в группе;
** – доля (%) относительно выборки с бактериовыделением
Note: * - the proportion (%) relative to all patients in the group;
** - the proportion (%) relative to the sample with the positive result of sputum smear

Достигнутый эффект применения сурфактанта – прекращение/снижение массивности бактериовыделения, очевидно, был обусловлен улучшением дренажной функции бронхов, механическим удалением части популяции МБТ с мокротой, улучшением условий воздействия ПТП на возбудителя, что описано в литературе при оценке действия сурфактанта у больных туберкулезом [5, 8, 10, 11, 15].

Рентгенологическое обследование в группах показало преобладание распространенных деструктивных процессов в легких. В СТ+, СТ- группах поражение в пределах одной доли легкого было только у 14 (35%) и 13 (32,5%) человек соответственно; поражение в пределах двух долей легкого зарегистрировано у 16 (40%) и 14 (35%) человек соответственно ($p = 0,66$). Поражение свыше двух долей легкого наблюдали у 10 (25%) и 13 (32,5%) пациентов ($p = 0,62$). У большинства больных СТ+ и СТ- преобладал экссудативный тип воспаления (у 27 (67,5%) и у 25 (62,5%), продуктивный тип встречался реже (у 13 (32,5%) и у 15 (37,5%), соответственно, $p = 0,82$).

Инволюция специфических изменений в легочной ткани в группе СТ+ происходила успешнее, чем в СТ-, так в контрольной точке частичное рассасывание инфильтративных и очаговых изменений установлено у 65% и у 42,5% больных соответственно ($p = 0,048$). В группах СТ+, СТ- наличие полостей распада в легких зарегистрировано у 33/40 (82,5%) пациентов в каждой группе. По две полости распада 2см и менее было у 16/33 (48,5%) больных СТ+ и у 18/33 (54,6%) СТ- ($p > 0,05$). Одиночные пневмониогенные полости мелких и средних размеров (более 2 до 4 см) встречались у 9/33 (27,3%) больных в группе СТ+ и 8/33 (24,2%) – в группе СТ- ($p > 0,05$). Крупные (4 см и более в диаметре) полости распада зарегистрировали в 8/33 (24,2%)

случаях в СТ+ и в 7/33 (21,2%) – в группе СТ- ($p > 0,05$). В контрольной точке в группе СТ+ отметили закрытие полостей распада (единственной или одной из нескольких) у 12/33 (36,4%) пациентов, что в 2,4 раза выше этого показателя в группе СТ- (5/33 (15,2%), $X_2=3,9$; $p < 0,05$. То есть комплексное лечение с включением ранней сурфактант-терапии способствовало ускорению репаративных процессов в легочной паренхиме больных с сочетанием МЛУ/пре-ШЛУ-ТБ и ВИЧ-инфекции.

До лечения у пациентов групп СТ+ и СТ- было отмечено выраженное иммунодефицитное состояние: среднее количество CD4+-лимфоцитов составило $334,8 \pm 185,6$ и $314,8 \pm 189,1$ кл/мкл, соответственно, вирусная нагрузка была $1,6 \times 10^5$ и $1,4 \times 10^6$ копий/мкл, при этом статистически значимых различий между группами не было ($p = 0,81$). В контрольной точке среднее количество CD4+-лимфоцитов у пациентов СТ+ увеличилось до $452,3 \pm 187,5$ кл/мкл, средняя вирусная нагрузка снизилась до $5,7 \times 10^3$ копий/мл, у пациентов СТ- в меньшей степени отмечено положительное изменение характеристик: среднее количество CD4+-лимфоцитов составило $341,2 \pm 196,7$ кл/мкл, вирусная нагрузка – $5,3 \times 10^5$, разница между группами не была статистически значимой.

Как показали исследования, из 40 пациентов СТ+ группы ни у одного не было нежелательных реакций на ингаляции сурфактанта, препарат не вызывал у пациентов каких-либо неприятных ощущений при проведении процедуры.

Заключение

Широкое распространение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя среди ВИЧ-позитивных пациентов требует применения дополнительных способов повышения эффективности лечения. В нашем исследовании продемонстрировано положительное влияние сурфактант – терапии в интенсивной фазе химиотерапии с использованием новых ПТП. Установлено при СТ+: уменьшение выраженности клинических проявлений туберкулеза и сроков их купирования; повышение частоты закрытия полостей распада (единственной или одной из нескольких) у 12/33 (36,4%) против 5/33 (15,2%) в контроле $X_2=3,9$; $p < 0,05$; повышение частоты прекращения бактериовыделения (18/22 (81,8%) против 9/18 (50%) $X_2=4,56$; $p < 0,05$. Эти результаты согласуются с данными, полученными при использовании сурфактант-терапии при лечении пациентов с туберкулезом при ВИЧ-негативном статусе [5, 7, 8, 11, 13]. Показана безопасность применения ингаляций сурфактанта у ВИЧ-позитивных пациентов, получающих АРТ. Продемонстрирована безопасность сочетания СТ с беквакином и линезолидом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Бородулина Е.А., Бородулин Б.Е., Цыганков И.А., Черногаева Г.Ю. Применение сурфактант-терапии при развитии тяжелой дыхательной недостаточности у больных туберкулезом на фоне ВИЧ-инфекции // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – С. 34-37.
2. Васильева И.А., Самойлова А.Г., Зимина В.Н., Ловачева О.В., Абрамченко А.В. Химиотерапия туберкулеза в России – история продолжается // Туберкулез и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 2. – С. 8-12. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-8-12>.
3. Голубинская Е.П., Филоненко Т.Г., Ермола Ю.А., Кубышкин А.В., Кальфа М.А. Иммуногистохимическая оценка сурфактант-ассоциированных белков SP-B и SP-C при фиброзно-кавернозном туберкулезе легких // Медицинский вестник Башкортостана. – 2019. – Том 14, № 3. – С. 41-46.
4. Ерохин В.В., Лепеха Л.Н., Ерохина М.В., Ловачева О.В. Сурфактантная система легких при туберкулезе. Москва: Нью-terra. – 2013. – 260 с.
5. Ерохин В.В., Ловачева О.В., Лепеха Л.Н., Васильева И.А., Багдасарян Т.Р., Розенберг О.А. Комплексное лечение деструктивного туберкулеза лёгких с использованием препарата природного сурфактанта «сурфактант-БЛ»: Метод, рекомендации. – 2010. – 22 с.
6. Ерохин В.В., Романова Л.К. Сурфактантная система легких. В кн.: Клеточная биология легких в норме и при патологии. Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2000. – С. 167-181.
7. Жемков В.Ф., Ивановский В.Б., Жемкова М.В. и соавт. Использование природного легочного сурфактанта в комплексном лечении туберкулеза легких // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 2. – С. 18-22.
8. 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. – С. 12-17.
9. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральном округе (статистические материалы). – Новосибирск, 2022. – 105 с.
10. Розенберг О.А., Ловачева О.В., Шаповалов К.Г., Акулова Е.А., Степанова О.В., Сейлиев А.А., Шульга А.Э. Сурфактант-терапия в комплексном лечении больных бронхиальной астмой. Влияние на клинические симптомы и показатели функции внешнего дыхания // Туберкулез и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 9. – С. 23-30.
11. Сигаев А.Т., Ловачева О.В., Туровцева Ю.В., Сивокотов И.В. Оценка нарушения мукоцилиарного клиренса у больных туберкулезом легких и коррекция его при сурфактант терапии // Туб. и болезни легких. – 2011. – № 10. – С. 33-37.
12. Туберкулез у взрослых (Клинические рекомендации). – М., 2022. – 151 с. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16_2
13. Яблонский П.К., Гранов А.М., Ерохин В.В., Жемков В.Ф. Сурфактант-терапия в комплексном лечении туберкулеза лёгких // Русский журнал. СПИД, рак и общественное здоровье. – 2010. – Т. 14, № 1. – С. 41-42.
14. Erokhin V.V., Chenichenko N.V., Lepekha L.N. et al. Peculiarities of macrophagal composition of bronchial washings in destructive TB patients after using surfactant-BL (S-BL). *Eur. Respir. J.* 2003; 22: (Suppl. 40): 340.
15. Golubinskaya E.P., T.G. Filonenko, A.A. Zinchenko Dependence of sclerotic processes on macrophage activity in fibrous-cavernous tuberculosis // *Synergy of Sciences*. – 2017. – № 8. – P. 527-532.
16. Iwaarden F.J., van van Golde L.M.J. Pulmonary surfactant and lung defense. In: Robertson B., Taeusch H.W. (eds.). *Surfactant therapy for lung disease. Lung biology in health and disease*. Vol. 84. New York: Marcel Dekker Inc; 1995. – P. 75-84.
17. Lovacheva O.V., Chenichenko 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.
18. Pushkareva E., Kolpakova T. Analysis of medical and social factors of TB/HIV in the Siberian Federal District, the city of Novosibirsk and the region // *European Respiratory Journal*. – 2020. – Vol. 56. – P. 1677. DOI:10.1183/13993003
19. Rozenberg O.A. Pulmonary Surfactants for Acute and Chronic Lung Diseases (Part II) // *Gen Reanimatol.* – 2014. – Vol. 10, № 5. – P. 69-86.
20. Takano H. Pulmonary surfactant itself must be a strong defender against SARS-CoV-2. *Med Hypotheses*.2020; 144: 110020.
1. Borodulina E.A., Borodulin B.E., Tsygankov I.A., Chernogaeva G.Yu. Surfactant therapy in developing severe respiratory insufficiency in tuberculosis patients with concurrent HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, pp. 34-37. (In Russ.)
2. Vasilyeva I.A., Samoylova A.G., Zimina V.N., Lovacheva O.V., Abramchenko A.V. Chemotherapy for tuberculosis in Russia – the story continues. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, vol. 101, no. 2, pp. 8-12. (In Russ.) <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-8-12>.
3. Golubinskaya E.P., Filonenko T.G., Ermola Yu.A., Kubyshkin A.V., Kalfa M.A. Immunohistochemical assessment of surfactant-associated proteins SP-B and SP-C in fibrous cavernous pulmonary tuberculosis. *Meditsinsky Vestnik Bashkortostana*, 2019, vol. 14, no. 3, pp. 41-46. (In Russ.)
4. Erokhin V.V., Lepekha L.N., Erokhin M.V., Lovacheva O.V. *Surfaktantnaya sistema legkikh pri tuberkuleze*. [Lung surfactant system in tuberculosis]. Moscow, New Terra Publ., 2013, 260 p.
5. Erokhin V.V., Lovacheva O.V., Lepekha L.N., Vasilyeva I.A., Bagdasaryan T.R., Rosenberg O.A. *Kompleksnoe lechenie destruktivnogo tuberkulyoza lyogkikh s ispolzovaniem preparata prirodnogo surfaktanta «surfaktantBL»: Metod. rekomendatsii*. [Comprehensive treatment of destructive tuberculosis with the use of natural surfactant of Surfactant-BL: Guidelines]. 2010, 22 p.
6. Erokhin V.V., Romanova L.K. *Surfaktantnaya sistema legkikh. V kn. Kletochnaya biologiya lyogkikh v norme i pri patologii. Rukovodstvo dlya vrachey*. [Lung surfactant system. In: Cellular biology of the lungs in health and pathology. Guidelines for doctors]. Moscow, Meditsina Publ., 2000, pp. 167-181.
7. Zhemkov V.F., Ivanovsky V.B., Zhemkova M.V. et al. Use of natural pulmonary surfactant in the complex treatment of pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2013, no. 2, pp. 18-22. (In Russ.)
8. Lovacheva O.V., Chernichenko N.V., Evguschenko G.V. et al. Results of surfactant use for complex treatment of destructive pulmonary tuberculosis patients. *Problemy Tuberkuleza i Bolezni Legkikh*, 2006, no. 10, pp. 12-17. (In Russ.)
9. *Osnovnye pokazateli protivotuberkuleznoy deyatelnosti v Sibirskom i Dalnevostochnom federalnykh okrugakh (statisticheskiye materialy)*. [Main rates of anti-tuberculosis activities in Siberian and Far Eastern Federal Districts (statistic materials)]. Novosibirsk, 2022, 105 p.
10. Rozenberg O.A., Lovacheva O.V., Shapovalov K.G., Akulova E.A., Stepanova O.V., Seyliev A.A., Shulga A.E. Surfactant therapy as a part of comprehensive treatment of asthma patients. Impact on clinical signs and external respiration rates. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 9, pp. 23-30. (In Russ.)
11. Sigaev A.T., Lovacheva O.V., Turvtseva Yu.V., Sivokozov I.V. Assessment of mucociliary clearance in pulmonary tuberculosis patients and its management by surfactant therapy. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 10, pp. 33-37. (In Russ.)
12. *Tuberkulez u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii*. [Tuberculosis in adults. Guidelines]. Moscow, 2022, 151 p. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16_2
13. Yablonskiy P.K., Granov A.M., Erokhin V.V., Zhemkov V.F. Surfactant therapy in the integral treatment of pulmonary tuberculosis. *Russkiy Journal, SDID, Rak i Obschestvennoye Zdorovie*, 2010, vol. 14, no. 1, pp. 41-42. (In Russ.)
14. Yerokhin V.V., Chernichenko N.V., Lepeha L.N., Lovacheva O.V. et al. Peculiarities of macrophagal composition of bronchial washings in destructive TB patients after using surfactant-BL (S-BL). *Eur. Respir. J.*, 2003, no. 22, suppl. 40, pp. 340.
15. Golubinskaya E.P., Filonenko T.G., Zinchenko A.A. Dependence of sclerotic processes on macrophage activity in fibrous-cavernous tuberculosis. *Synergy of Sciences*, 2017, no. 8, pp. 527-532.
16. Iwaarden F.J., van van Golde L.M.J. Pulmonary surfactant and lung defense. In: Robertson B., Taeusch H.W. (eds.). *Surfactant therapy for lung disease. Lung biology in health and disease*. vol. 84, New York, Marcel Dekker Inc, 1995. pp. 75-84.
17. Lovacheva O.V., Chernichenko N.V., Lepeha L.N. et al. Use of surfactant-BL (S-BL) in complex treatment of pulmonary TB patients. *Eur. Respir. J.*, 2003, no. 22, pp. 521- 521.
18. Pushkareva E., Kolpakova T. Analysis of medical and social factors of TB/HIV in the Siberian Federal District, the city of Novosibirsk and the region. *European Respiratory Journal*, 2020, vol. 56, pp. 1677. doi:10.1183/13993003
19. Rozenberg O.A. Pulmonary surfactants for acute and chronic lung diseases (Part II). *Gen Reanimatol.*, 2014, vol. 10, no. 5, pp. 69-86.
20. Takano H. Pulmonary surfactant itself must be a strong defender against SARS-CoV-2. *Med. Hypotheses*, 2020, no. 144, 110020.

21. Raffetseder J., Jakobachvili N., Loitto V., Peters P. J., Lerm M. Retention of EsxA in the capsule-like layer of mycobacterium tuberculosis is associated with cytotoxicity and is counteracted by lung surfactant. *Infect. Immun.* 2019, 87 (3): e00803-18. Doi: 10.1128/IAI.00803-18. PMID:30602503; PMCID: PMC6386552.
22. Zhao J. W., Jiao L., Guo M. M., Zheng L., Wang X. B., Gao S. H., Ying B. M., Ming L. SFTPC genetic polymorphisms are associated with tuberculosis susceptibility and clinical phenotype in a Western Chinese Han population. *Exp. Ther. Med.* 2020 Nov; 20(5):100. DOI 10.3892/etm.2020.9230. Epub. 2020 Sep 17. PMID: 32973949; PMCID: PMC7507020.
23. Zhukova E., Myshkova E. The effectiveness of the introduction of the updated treatment regimens and microbiological diagnostics MDR/XDR tuberculosis // *European Respiratory Journal*. – 2019. – V. 54. – S. 63. – P. 2657.
21. Raffetseder J., Jakobachvili N., Loitto V., Peters P. J., Lerm M. Retention of EsxA in the capsule-like layer of mycobacterium tuberculosis is associated with cytotoxicity and is counteracted by lung surfactant. *Infect. Immun.*, 2019, vol. 87 (3), e00803-18. doi: 10.1128/IAI.00803-18. PMID:30602503; PMCID: PMC6386552.
22. Zhao J.W., Jiao L., Guo M.M., Zheng L., Wang X.B., Gao S.H., Ying B.M., Ming L. SFTPC genetic polymorphisms are associated with tuberculosis susceptibility and clinical phenotype in a Western Chinese Han population. *Exp. Ther. Med.*, 2020, Nov., vol. 20(5), 100. doi: 10.3892/etm.2020.9230. Epub. 2020 Sep 17. PMID: 32973949; PMCID: PMC7507020.
23. Zhukova E., Myshkova E. The effectiveness of the introduction of the updated treatment regimens and microbiological diagnostics MDR/XDR tuberculosis. *European Respiratory Journal*, 2019, vol. 54, s. 63, pp. 2657.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» МЗ РФ
630040, Россия, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а
Тел.: + 7 (383) 203-78-25

Жукова Елена Михайловна
Д. м. н., ведущий научный сотрудник
E-mail: zhukovaem@ngs.ru

Ставицкая Наталья Васильевна
Д. м. н, директор
E-mail: director@nsk-niit.ru

Пушкарева Елена Юрьевна
К. м. н., заведующий отделением для больных туберкулезом органов дыхания
E-mail: elena.pushkareva.79@mail.ru

Смоленцева Оксана Александровна
Врач-физиотерапевт
E-mail: smio77@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute,
Russian Ministry of Health,
81a, Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040
Phone: + 7 (383) 203-78-25

Elena M. Zhukova
Doctor of Medical Sciences, Researcher.
Email: zhukovaem@ngs.ru

Natalia V. Stavitskaya
Doctor of Medical Sciences, Director
Email: director@nsk-niit.ru

Elena Yu. Pushkareva
Candidate of Medical Sciences,
Head of Respiratory Tuberculosis Department
Email: elena.pushkareva.79@mail.ru

Oksana A. Smolentseva
Physical Therapist
Email: smio77@mail.ru

Поступила 15.07.2023

Submitted as of 15.07.2023