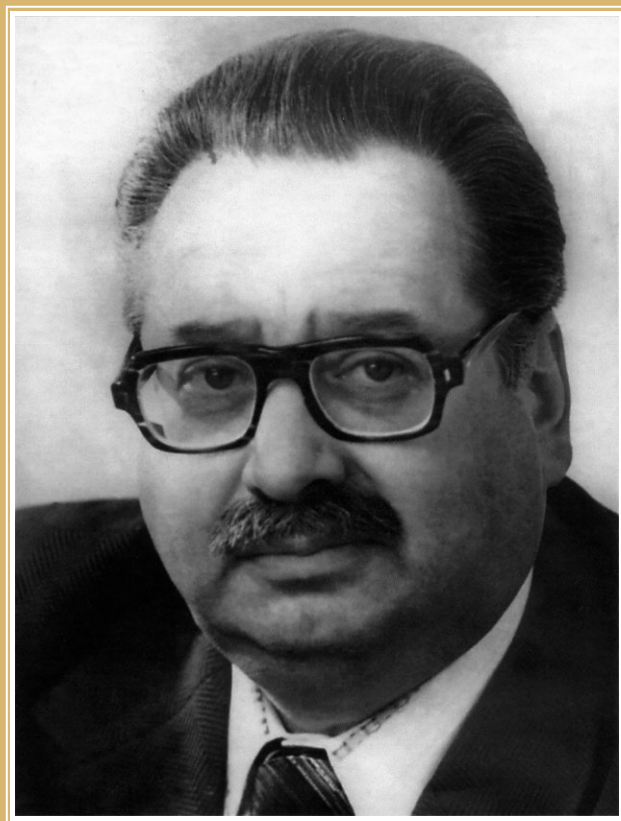


**Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом
Департамента здравоохранения города Москвы**

**Научно-исследовательский институт туберкулеза
Российской академии медицинских наук**



НАУЧНЫЕ ТРУДЫ

**К 85-летию со дня рождения
заслуженного деятеля науки, профессора
М.М. Авербаха**

Москва 2010

Эффективность нативного препарата сурфактант-БЛ при лечении на фоне химиотерапии деструктивного туберкулеза легких

О.В. Ловачева¹, В.В. Ерохин¹,
Л.В. Слогодская², О.А. Розенберг¹

¹ Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза РАМН, г. Москва

² Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы

Введение. При туберкулезном воспалении в значительной степени повреждается сурфактантная система легких [1,2], противотуберкулезная химиотерапия также оказывает отрицательное влияние на легочный сурфактант (ЛС). Кроме того, известно, что многократное эндотрахеальное введение препаратов ЛС стимулирует синтез эндогенного ЛС [3]. Все это явилось обоснованием длительного применения препаратов ЛС в качестве патогенетического средства при туберкулезе легких.

Цель исследования: изучить эффективность применения нативного препарата сурфактант-БЛ при его использовании на фоне химиотерапии деструктивного туберкулеза легких.

Материал и методы. Было проведено многоцентровое открытое контролируемое рандомизированное клиническое исследование эффективности и переносимости препарата природного сурфактанта «Сурфактант-БЛ» для лечения на фоне химиотерапии больных деструктивным туберкулезом легких. Препарат сурфактант-БЛ фирмы ООО «Биосурф», Россия, к моменту данного исследования был разрешен для лечения респираторного дистресс-синдрома новорожденных и для лечения респираторного дистресс-синдрома взрослых.

Критерии включения: больные обоего пола; возраст от 18 до 50 лет; впервые выявленный туберкулез или рецидив; инфильтративная или кавернозная формы туберкулеза легких с объемом поражения до 2-х долей, с полостями распада (кавернами) до 3,0 см в диаметре; больные, получавшие лечение противотуберкулезными препаратами от 2 до 6 месяцев без положительной рентгенологической динамики.

Критерии исключения: наличие сопутствующих заболеваний, требующих медикаментозной коррекции; беременность, период лактации; масса тела менее 50 и более 80 кг; склонность больного к несоблюдению режима лечения.

Все пациенты распределены в две группы (основную и сравнения) с использованием методов рандомизации.

Срок исследования: для основной группы – 4 месяца: два месяца лечения с применением сурфактанта-БЛ на фоне приема противотуберкулезных препаратов и еще два месяца наблюдения при продолжении лечения противотуберкулезными препаратами; для группы сравнения – 4 месяца лечения противотуберкулезными препаратами.

Схемы лечения: в основной группе – индивидуальная схема химиотерапии (4–5 противотуберкулезных препаратов) + курс ингаляций сурфактанта-БЛ; в группе сравнения – индивидуальная схема химиотерапии (4–7 противотуберкулезных препаратов). Химиопрепараты для каждого больного подбирают с учетом его индивидуальной переносимости и лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза, высеянных из мокроты.

Схема применения сурфактанта-БЛ у больных основной группы: на фоне полностью развернутой противотуберкулезной химиотерапии (то есть подобраны эмпирически или на основе данных о лекарственной чувствительности возбудителя 4–5 противотуберкулезных препарата и в назначенной дозировке комбинация хорошо переносится больным) назначается эмульсия сурфактанта-БЛ в ингаляциях в дозе 25 мг 5 раз в неделю первые 2 нед, а следующие 6 нед – по три раза в неделю. Продолжительность курса – 8 не-

дель, 28 ингаляций; суммарная доза сурфактанта 700 мг. Ингаляции назначают до еды или через 1,5–2 ч после еды. Химиотерапия продолжается и после завершения курса сурфактанта-БЛ.

Результаты и обсуждение. Все 100 больных, включенных в исследование, прошли весь назначенный (согласно протоколу клинического исследования) курс лечения.

Из 50 пациентов основной группы ни у одного не было нежелательных реакций на ингалирование сурфактанта-БЛ. Препарат сурфактант-БЛ не вызывал у пациентов каких-либо неприятных ощущений. Почти все пациенты отмечали улучшение самочувствия на фоне ингаляций сурфактанта-БЛ, причинами чего явились явления, описываемые ниже.

Таблица 1

Динамика клинических и лабораторных показателей у больных основной и контрольной групп

Показатель	8 недель			16 недель		
	основная группа абс./абс. до исследования ($p \pm m_p$ %)	t- Стьюдента	сравнения группа абс./абс. до исследования ($p \pm m_p$ %)	основная группа абс./абс. до исследования ($p \pm m_p$ %)	t- Стьюдента	сравнения группа абс./абс. до исследования ($p \pm m_p$ %)
Проявления туберкулезной интоксикации:						
уменьшение,	37/41 (90,24±4,63)	3,63	25/43 (58,14±7,52)	37/41 (90,24±4,63)	1,7	33/43 (76,74±6,44)
в т.ч. исчезновение	24/41(58,54±7,69)	2,47	14/43 (32,56±7,15)	34/41 (82,93±5,88)	1,91	28/43 (65,12±7,27)
Нормализация температуры тела	21/23 (91,3±5,88)	3,40	15/28 (53,57±9,42)	22/23 (95,65±4,25)	0,14	27/28 (96,43±3,51)
Кашель:						
уменьшение,	47/50 (94,00±3,36)	4,65	29/50 (58,0±6,98)	50/50 (100,0±1,89)	3,54	40/50 (80,0±5,66)
в т.ч. исчезновение	33/50 (66,0±6,70)	4,66	12/50 (24,0±6,04)	43/50 (86,0±4,91)	3,06	30/50 (60,0±6,93)
Мокрота:						
уменьшение объема,	18/43 (41,86±7,52)	0,67	15/43 (34,88±7,27)	39/43 (90,7±4,43)	4,23	23/43 (53,49±7,61)
в т.ч. исчезновение	13/43 (30,23±7,00)	1,16	8/43 (18,6±5,93)	34/43 (79,07±6,02)	3,82	18/43 (41,86±7,52)
Облегчение откашливания мокроты	22/26 (84,62±7,08)	4,67	9/26 (34,62±9,33)	14/26 (53,85±9,78)	0	14/26 (53,85±9,78)
Одышка: уменьшение	12/17 (70,59±11,05)	3,34	3/15 (20,0±10,33)	10/17 (58,82±11,94)	1,08	6/15(40,0±12,56)
Увеличение массы тела	44/50 (88,0±4,6)	0	44/50 (88,0±4,6)	44/50(88,48±4,6)	2,0	49/50 (98,0±1,98)
Общий анализ крови: положительные сдвиги	29/36 (80,56±6,60)	1,24	23/34 (67,65±8,02)	34/36 (94,44±3,82)	0,06	32/34 (94,12±4,04)
Биохимический анализ крови: нормализация	2/10 (20,0±12,65)	0,31	1/7(14,29±13,23)	3/10(30,0±14,49)	0,54	3/7(42,86±18,7)

Примечание: в этой таблице и в последующих значение t-Стьюдента, свидетельствующее о существенности различий относительных показателей при выборке ≥ 30 с вероятностью 95%, равно 1,96 и более.

Таблица 2

Динамика бактериовыделения у больных основной и контрольной групп

Группа	Динамика бактериовыделения, абс./%			
	число больных	после 8 недель терапии		через 4 месяца
		снижение массивности абс.($p \pm m_p$ %)	прекращение бактериовыделения (посев) абс. ($p \pm m_p$ %)	прекращение бактериовыделения (посев) абс. ($p \pm m_p$ %)
Основная группа	50	43 (86,0±4,91)	25 (50,0±7,07)	40 (80,0±5,66)
t-Стьюдента		5,19	2,80	2,02
Группа сравнения	50	20 (40,0±6,93)	12 (24,0±6,04)	31 (62,00±6,86)

Динамика клинических и лабораторных показателей у больных основной и сравнительной групп представлена в *таблице 1*, сроки контроля, согласно протоколу, были 8 недель (в основной группе это соответствовало завершению курса сурфактанта-БЛ) и 16 недель.

Через 8 недель (см. *табл. 1*) в основной группе показатели были достоверно лучше, чем в группе сравнения, по факторам «уменьшение и исчезновение туберкулезной интоксикации», «нормализация температуры», «уменьшение и исчезновение кашля», «облегчение откашливания мокроты», «уменьшение одышки». Скорее всего, эти явления связаны между собой и являются следствием улучшения дренажной функции бронхов: увеличилось количество мокроты (у части больных мокрота появилась) и откашливание ее стало легким, то есть бронхи освободились от патологического секрета, что снизило интенсивность кашля. Вместе с мокротой было удалено из легких значительное количество

продуктов распада, микобактерий туберкулеза и другой флоры, от чего частично зависела интоксикация и, в значительной мере, могла зависеть одышка (обтурация бронхов мокротой). Следует отметить, что уменьшение кашля и облегчение откашливания мокроты – клинические критерии, которые проявляются очень быстро (иногда после 1–2 ингаляций сурфактанта-БЛ), и, несомненно, связаны с действием сурфактанта-БЛ. Через 16 недель в основной группе 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», «нормализация температуры», но у больных основной группы это произошло раньше. Следует отдельно остановиться на крите-

Таблица 3
Рентгенологическая динамика инфильтративных и очаговых изменений легочной ткани у больных основной и контрольной групп

Группа	Динамика инфильтративных и очаговых изменений, абс. (p±m _p %)				
	2 месяца			4 месяца	
	число больных	положительная динамика	без динамики*	положительная динамика	без динамики*
Основная группа	50	43 (86,0±3,17)	7 (14,0±3,17)	50 (100,0±1,89)	0
t-Стюдента		3,73	3,73	4,85	4,85
Группа сравнения	50	27 (54,00±4,55)	23 (46,00±4,55)	34 (68,00±4,26)	16(32,00±4,26)

Примечание: * В группу «без динамики» отнесены больные с незначительной динамикой, без динамики и с незначительной отрицательной динамикой. Значение t-Стюдента, свидетельствующее о существенности различий относительных показателей при выборке ≥ 30 с вероятностью 95%, равно 1,96 и более.

Таблица 4
Рентгенологическая динамика деструктивных изменений легочной ткани у больных основной и контрольной групп

Группа	Частота заживления деструктивных изменений, абс (p±m _p %)			
	2 месяца		4 месяца	
	число больных	уменьшение размеров деструкции	закрытие каверны	закрытие каверны
Основная группа	50	40 (80,0±5,66)	13 (26,0±6,2)	35 (70,0±6,48)
t-Стюдента		4,72	4,19	3,62
Группа сравнения	50	19 (38,0±6,86)	0	18 (36,0±6,79)

Примечание: значение t-Стюдента, свидетельствующее о существенности различий относительных показателей при выборке ≥ 30 с вероятностью 95%, равно 1,96 и более.

риях «облегчение откашливания мокроты» и «уменьшение одышки», эти явления у нескольких пациентов (с рецидивом туберкулеза, имеющих значительные необратимые анатомические нарушения в легочной ткани в виде фиброза) проявились только во время приема препарата сурфактант-БЛ и сохранялись еще примерно 2 недели после его отмены. Затем одышка несколько усилилась, мокрота стала отходить хуже, поэтому показатели в основной и контрольной группах сравнялись.

Бактериовыделение самый важный критерий в лечении больного туберкулезом, поскольку имеет не только частный характер (здоровье конкретного пациента), но и общественный (эпидемиологический очаг, представляющий опасность заражения окружающих). Динамика бактериовыделения у больных обеих групп представлена в *таблице 2*.

Через 8 недель результаты по критерию «снижение массивности бактериовыделения» были достоверно лучше в основной группе (86,0%) по сравнению с контрольной (40,0%). Также достоверно лучше результаты по критерию «прекращение бактериовыделения». Через 16 недель в основной группе результаты также достоверно лучше (80,0%), чем в группе сравнения (62,0%).

Рентгенологический метод – самый информативный для контроля эффективности лечения во фтизиатрии. Сроки рассасывания инфильтрации и очаговых изменений легочной ткани у больных обеих групп представлены в *таблице 3*.

Через 8 недель в основной группе положительная динамика по критерию «уменьшение инфильтративных и очаговых изменений» значительно лучше (86,0%), чем в группе сравнения (54,0%) (разница достоверна). Через 16 недель положительная динамика достигнута у 100% больных основной группы и у 68,0% группы сравнения. Полученные данные иллюстрируют воздействие ингаляций сурфактанта-БЛ на процессы рассасывания инфильтрации легочной ткани.

Заживление деструктивных изменений в легком – критерий излечения туберкулеза. Динамика заживления полостей деструкции в обеих группах представлена в *таблице 4*.

Через 8 недель по критерию «уменьшение размеров полостей деструкции» показатели достоверно лучше в основной группе: у 13 (26,0%) больных произошло закрытие полостей деструкции – это очень хороший результат, учитывая тяжелый контингент больных, включенных в исследова-

ние. В группе сравнения ни одного подобного результата не наблюдалось. Через 16 недель закрытие полостей деструкции отмечено у 70,0% больных основной группы и у 36,0% группы сравнения (разница достоверна).

Заключение. Проведенные клинические исследования свидетельствуют о том, что ингаляции сурфактанта-БЛ хорошо сочетаются с химиотерапией туберкулеза, позволяя получить лучший эффект лечения в более короткие сроки. По данным проведенного исследования проведена регистрация препарата сурфактант-БЛ для лечения больных туберкулезом легких.

Список литературы

1. *Ерохин В.В., Романова Л. К. (ред.).* Сурфактантная система легких // В кн.: Клеточная биология легких в норме и при патологии. Руководство для врачей. – М: Медицина. – 2000. – с. 167–181.
2. *Ерохин В.В.* Морфофункциональное состояние клеток легких при туберкулезном воспалении / В кн.: Клеточная биология легких в норме и при патологии. Руководство для врачей. Ерохин В.В., Романова Л.К. (ред.) – М: Медицина. – 2000. – с. 496–518.
3. *Bunt J.* Surfactant therapy stimulates endogenous surfactant synthesis in premature infants // Crit. Care Med. – 2000. – v. 28. – p. 33–83.