



Возможности применения легочного сурфактанта в комплексной терапии больных туберкулезом органов дыхания: результаты проспективного сравнительного исследования

Ю.И. ТИМАКОВА¹, М.А. ПЛЕХАНОВА^{1,2}, Н.В. ЧИГИНОК¹, Т.Р. БАГДАСАРЯН^{1,2}, А.А. ГЛОТОВ^{1,2}

¹ ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер», Москва, РФ

² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка эффективности и безопасности сурфактанта в составе комплексной противотуберкулезной терапии больных туберкулезом легких в зависимости от вида лекарственной устойчивости МБТ и наличия ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы. В исследование включено 184 пациента с туберкулезом легких: 130 (70,7%) мужчин и 54 (29,3%) женщины. Все пациенты были рандомизированы в основную (ОГ) и контрольную группы (КГ). В комплексную терапию туберкулеза у пациентов ОГ была включена сурфактант-терапия. Кроме того, в каждой группе согласно ВИЧ-статусу пациентов сформированы по две подгруппы.

Результаты. Включение в комплексную терапию туберкулеза сурфактант-терапии повышает эффективность лечения по таким показателям, как прекращение бактериовыделения и закрытие полости распада, независимо от чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам, в том числе у больных с сочетанной ВИЧ-инфекцией. Этим препарат, использованный для сурфактант-терапии, показал хорошую переносимость

Ключевые слова: сурфактант, лекарственная устойчивость, микобактерии, туберкулез легких, ВИЧ-инфекция.

Для цитирования: Тимакова Ю.И., Плеханова М.А., Чигинок Н.В., Багдасарян Т.Р., Глотов А.А. Возможности применения легочного сурфактанта в комплексной терапии больных туберкулезом органов дыхания: результаты проспективного сравнительного исследования // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 4. – С. 70–77. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-4-70-77>

Possibilities of Adding Pulmonary Surfactant to Comprehensive Therapy of Patients with Respiratory Tuberculosis: Results of a Prospective Comparative Study

YU.I. TIMAKOVA¹, M.A. PLEKHANOVA^{1,2}, N.V. CHIGINOK¹, T.R. BAGDASARYAN^{1,2}, A.A. GLOTOV^{1,2}

¹ Moscow Regional Clinical TB Dispensary, Moscow, Russia

² M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to assess effectiveness and safety of the surfactant as part of comprehensive anti-tuberculosis therapy in pulmonary tuberculosis patients depending on the drug resistance pattern and HIV status.

Subjects and Methods. 184 patients with pulmonary tuberculosis were enrolled in the study, of them 130 (70.7%) were men and 54 (29.3%) were women. All patients were randomized into Main Group (MG) and Control Group (CG). Surfactant therapy was added to comprehensive anti-tuberculosis therapy of the patients from Main Group. Additionally, each group was divided into subgroups based on HIV status.

Results. The addition of surfactant therapy to comprehensive anti-tuberculosis therapy increases effectiveness of treatment improving such parameters as sputum conversion and cavity healing regardless of drug susceptibility pattern including patients with concomitant HIV infection. At the same time, the agent used for surfactant therapy demonstrated good tolerability.

Key words: surfactant, drug resistance, mycobacteria, pulmonary tuberculosis, HIV infection.

For citation: Timakova Yu.I., Plekhanova M.A., Chiginok N.V., Bagdasaryan T.R., Glotov A.A. Possibilities of adding pulmonary surfactant to comprehensive therapy of patients with respiratory tuberculosis: results of a prospective comparative study. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 4, pp. 70–77. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-4-70-77>

Для корреспонденции:
Плеханова Мария Александровна
E-mail: dina-plus@mail.ru

Correspondence:
Maria A. Plekhanova
Email: dina-plus@mail.ru

Введение

Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза (МБТ) является одним из основных факторов, ограничивающим эффективность современной химиотерапии туберкулеза. Эффективность лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) не превышает 60%, а у пациентов с сочетанием МЛУ-ТБ и ВИЧ-инфекции этот показатель составляет лишь 41% [1]. В сложившейся ситуации особую актуальность приобретает назначение препаратов патогенетической терапии, действие которых направлено на восстановление адаптивных механизмов и реактивности организма, пострадавших в результате патологического процесса.

Изучение состояния сурфактантной системы при туберкулезе легких показало, что легочному сурфактанту, основной функцией которого является обеспечение механики дыхания за счет изменения поверхностного натяжения выстилки альвеол, присущи также защитные и барьерные свойства [3]. Данные экспериментальных исследований подтверждают гипотезу о непосредственном участии легочного сурфактанта в процессах захвата и переработки макрофагами различных объектов фагоцитоза. Установлено, что белковые молекулы сурфактанта избирательно взаимодействуют с рецепторами макрофагов, ускоряя фагоцитоз МБТ [8]. Получены данные, что легочный сурфактант нейтрализует фактор вирулентности микобактерий ESAT-6, препятствуя разрыву фагосом и выходу микобактерии из макрофагов [9]. Перспективным направлением поиска биомаркеров восприимчивости к туберкулезу и его прогрессированию является изучение мутаций генов, кодирующих сурфактантные белки, в частности, белка SFTPC [10]. Активно изучается роль сурфактанта в формировании воспалительного синдрома восстановления иммунитета у пациентов с ВИЧ-инфекцией, получающих антиретровирусную терапию [7]. Результаты экспериментальных исследований находят подтверждение в клинических исследованиях эффективности препаратов сурфактанта у пациентов с туберкулезом, в том числе при сочетании с ВИЧ-инфекцией [4].

Цель исследования

Оценка эффективности и безопасности сурфактанта в составе комплексной противотуберкулезной терапии больных туберкулезом легких в зависимости от вида лекарственной устойчивости МБТ и наличия ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы

На базе ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер»

в 2021-2023 гг. проведено открытое проспективное когортное пострегистрационное исследование с периодом наблюдения от 3 до 12 месяцев. Отбор пациентов в исследование проводился на основании критериев включения и невключения.

Критериями включения являлись: наличие подписанного информированного согласия пациента на участие в клиническом исследовании; возраст от 18 до 60 лет включительно (мужчины и женщины); верифицированный диагноз туберкулеза легких, не исключая дополнительного поражения других локализаций; наличие у пациента бактериовыделения, подтвержденного бактериологическими и/или молекулярно-генетическими методами, с любыми результатами по лекарственной чувствительности; способность и готовность пациента выполнять требования протокола исследования. Критерии невключения: острые инфекционные и неинфекционные заболевания; хронические соматические заболевания в стадии суб- и декомпенсации; беременность и грудное вскармливание; противопоказания к назначению препаратов сурфактанта; участие в других клинических исследованиях в настоящее время или в течение последних 3 месяцев.

Всего в исследование было включено 184 пациента с ТОД, из них 130 (70,7%) мужчин, средний возраст (М) 43 ± 9 лет, медиана (Ме) 43 [min -36; max-59 лет] и 54 (29,3%) женщины, М 40 ± 8 лет, Ме 38 [35; 55] лет. Все пациенты были рандомизированы в основную (ОГ) и контрольную группы (КГ). В комплексную терапию пациентов ОГ была включена сурфактант-терапия. Кроме того, в каждой группе согласно ВИЧ-статусу пациентов сформированы две подгруппы.

В подгруппу (ОГ-1) вошло 45 пациентов с сочетанной ВИЧ-инфекцией, получающих сурфактант-терапию, из них 28 (62,2%) мужчин и 17 (37,8%) женщин, возраст мужчин – М 42 ± 7 лет, Ме 43 [37; 51] лет, возраст женщин М 36 ± 4 лет, Ме 37 [35; 44] лет.

В подгруппу (ОГ – 2) вошло 45 пациентов без ВИЧ-инфекции, получающих сурфактант-терапию, из них 33 (73,3%) мужчины и 12 (26,7%) женщин, возраст мужчин М 46 ± 12 лет, Ме 48 [36; 61] лет, возраст женщин М 42 ± 11 лет, Ме 44 [35; 55] лет.

В подгруппу (КГ -1) входило 48 пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, не получавшие сурфактант-терапию, 38 (79,2%) мужчин, М 41 ± 8 лет, Ме 41 [36; 60] лет и 10 (20,8%) женщин, М 41 ± 9 лет, Ме, 39 [38; 65] лет.

В подгруппу (КГ – 2) вошли 46 пациентов без ВИЧ-инфекции, не получавшие сурфактант, из них мужчины – 31 чел. (67,4%), М 45 ± 10 лет, Ме 45 [37; 59] лет и 15 (32,6%) женщин, М 42 ± 9 лет, Ме 41 [34; 58] лет.

Основными формами туберкулеза органов дыхания у пациентов с ВИЧ-инфекцией были диссеминированная (ОГ-1 – 21 (46,7%) пациент; КГ -1 – 22; (45,8%)) и инфильтративная (ОГ-1 – 16 (35,6%);

КГ-1 – 19 (39,6%)), фазу распада регистрировали в ОГ-1 у 20 (44,4%), в КГ-1 – у 22 (45,8%) пациентов.

Основными формами ТОД у пациентов без ВИЧ-инфекции были инфильтративная (ОГ-2 – 27 (60,0%), КГ-2 – 34 (73,9%) пациентов) и диссеминированная (ОГ-2 – 9 (20,0%), КГ-2 – 9 (19,6%) пациентов). Фаза распада была в ОГ-2 у 26 (57,8%) пациентов, в КГ-2 – у 18 (39,1%).

Подгруппы (ОГ-1 и КГ-1) были сопоставимы по формам туберкулеза ($\chi^2=9,861$; $p=0,275$), ВИЧ-статусу ($\chi^2=1,200$; $p=0,273$), проявлению интоксикационного синдрома ($\chi^2=0,134$; $p=0,714$), но различались по проявлению бронхолегочного синдрома, который чаще регистрировали в ОГ-1 (21 случай (46,7%); $\chi^2=6,975$; $p=0,008$).

Подгруппы (ОГ-2 и КГ-2) также были сопоставимы по формам туберкулеза ($\chi^2=10,127$; $p=0,256$), проявлению интоксикационного ($\chi^2=0,529$; $p=0,467$) и бронхолегочного синдромов ($\chi^2=0,139$; $p=0,710$).

После получения результатов чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам (ПТП) назначался режим противотуберкулезной химиотерапии (РХТ). Учитывая, что пациенты получали разные РХТ, в подгруппах были сформированы подподгруппы (табл. 1).

Таблица 1. Подподгруппы наблюдения в зависимости от режима химиотерапии

Table 1. Observation subgroups depending on the chemotherapy regimen

Лечение	ОГ (сурфактант-терапия), n=90		КГ (без сурфактант-терапии), n=94	
	Подгруппы		Подгруппы	
	ОГ-1 (ВИЧ), n = 45	ОГ-2 (без ВИЧ), n = 45	КГ-1 (ВИЧ), n = 48	КГ-2 (без ВИЧ), n = 46
	Подподгруппы		Подподгруппы	
РХТ 1	ОГ-1А, n = 15 M±SD: 39 ± 6 лет	ОГ-2А, n = 15 M±SD: 45 ± 10 лет	КГ-1А, n = 15 M±SD: 42 ± 9 лет	КГ-1А, n = 15 M±SD: 40 ± 8 лет
РХТ 2	ОГ-1Б, n = 15 M±SD: 40 ± 6 лет	ОГ-2Б, n = 15 M±SD: 42 ± 12 лет	КГ-1Б, n = 15 M±SD: 41 ± 5 лет	КГ-1Б, n = 16 M±SD: 48 ± 10 лет
РХТ 4	ОГ-1В, n = 15 M±SD: 40 ± 6 лет	ОГ-2В, n = 15 M±SD: 46 ± 13 лет	КГ-1В, n = 18 M±SD: 41 ± 10 лет	КГ-1В, n = 15 M±SD: 43 ± 8 лет

Длительность наблюдения для оценки эффективности курса сурфактант-терапии в подподгруппах определялась длительностью интенсивной фазы РХТ, была не менее трех месяцев в рамках 1 РХТ и не менее 8 месяцев в рамках 4 РХТ. Противотуберкулезная терапия проводилась согласно Федеральным клиническим рекомендациям «Туберкулез у взрослых» в редакции 2022 г. [6]. В подгруппе «сурфактант» перед началом сурфактант-терапии пациентам в течение недели назначались ингаляции с мукоактивными средствами.

Для сурфактант-терапии использовался препарат Сурфактант-БЛ®, который назначался в соответствии с инструкцией по применению [5] на курс 700 мг по схеме: первые 2 недели – по 5 раз в неделю, последующие 6 недель – по 3 раза в неделю (через 1-2 дня). Препарат вводился ингаляционно. Для ингаляции использовали разовую дозу 5,0 мл полученной эмульсии (25 мг), которая вводилась через небулайзер. Ингаляции проводили за 1,5-2 часа до или 1,5-2 часа после приема пищи. Для проведения ингаляций использовали ингаляторы компрессорного типа. При возникновении кровохарканья курс сурфактант-терапии прерывался и индивидуально решался вопрос о его возобновлении через 3-5 дней. Анализ эффективности лечения проводился через 1, 2 и 3 месяца от начала терапии по 1, 2, 4 РХТ; через 6 и 9 месяцев от начала терапии по 4 РХТ (при отсутствии бактериовыделения до 6 месяцев, без контроля – в 9 месяцев). Первичными критериями эффективности являлись исчезновение клинических симптомов интоксикации и отсутствие бактериовыделения. В качестве вторичного критерия эффективности оценивалось наличие положительной рентгенологической динамики. Частота развития нежелательных явлений рассматривалась как критерий безопасности. Объем обследования (в том числе осуществляемый в динамике) регламентировался согласно Приказу Минздрава России от 29.12.2014 № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» при проведении лечения туберкулеза в рамках 1, 2 и 4 РХТ.

Для проведения статистического анализа были использованы программы OpenEpi версия 3 и Statistica 13.0. Определяли среднее арифметическое (M), стандартное отклонение ($\pm SD$); медиану (Me), межквартильный размах ([Q1; Q3]). Достоверность различий оценивалась по критерию Стьюдента (t) (при нормальном типе распределения переменных), в остальных случаях использовали непараметрические критерии: хи-квадрат (χ^2 , Пирсона) (при наличии показателя менее 5 применялась поправка Йейтса). Различия считались статистически значимыми при уровне $p \leq 0,05$ [2].

Результаты исследования

При оценке эффективности лечения туберкулеза в интенсивную фазу было установлено, что в подгруппе КГ-1 интоксикационный и бронхолегочный синдромы купированы в первые 2 месяца комплексной терапии ($\chi^2=8,727$; $p=0,068$) и ($\chi^2=12,165$; $p=0,033$) соответственно, в сравнении с ОГ-1, где такой эффект был достигнут уже на 1 месяце (57,1% пациентов). По критерию «прекращение бактериовыделения» у 68,2% пациентов ОГ-1 был достигнут эффект в первые два месяца, а в КГ-1 лишь к третьему месяцу терапии – у 69,7% ($\chi^2=12,150$; $p=0,059$). Также и по критерию «закрытие полости распада»

Таблица 2. Интоксикационный и/или бронхолегочный синдромы в подподгруппах лечения при включении в исследование

Table 2. Intoxication and/or bronchopulmonary syndromes in treatment subgroups upon inclusion in the study

Подпод-группы	n	Интоксикационный синдром*		Бронхолегочный синдром**		χ^2 (^ - с поправкой Йейтса); p
		абс.	%	абс.	%	
ОГ-1А	15	10	66,7	7	46,7	*1,222; 0,269 **^1,35; 0,123
КГ-1А	15	7	46,7	3	20,0	
ОГ-2А	15	8	53,3	14	93,3	*0,136; 0,713 **6,136; 0,013
КГ-2А	15	9	60,0	8	53,3	
ОГ-1Б	15	9	60,0	6	40,0	*2,143; 0,143 **^2,981; 0,042
КГ-1Б	15	5	33,3	1	6,7	
ОГ-2Б	15	6	40,0	7	46,7	*1,569; 0,210 **2,620; 0,106
КГ-2Б	16	10	62,5	12	75,0	
ОГ-1В	15	8	53,3	8	53,3	*3,487; 0,062 **1,340; 0,247
КГ-1В	18	15	83,3	6	33,3	
ОГ-2В	15	11	73,3	10	66,7	*0,159; 0,690 **0; >0,999
КГ-2В	15	10	66,7	10	66,7	

была статистически значимая разница с лучшим результатом в ОГ-1 ($\chi^2=14,599$; $p=0,042$).

В группах ОГ-2 и КГ-2 к концу второго месяца наблюдалась значимая разница по частоте купирования интоксикационного ($\chi^2=13,017$; $p=0,023$) и бронхолегочного синдромов ($\chi^2=11,039$; $p=0,050$). Прекращение бактериовыделения в обеих подгруппах отметили у большинства пациентов к 3-4 месяцу терапии, при этом в ОГ-2 к завершению интенсивной фазы в 100% случаев, а в КГ-2 только в 89,1% случаев ($\chi^2=5,176$; $p=0,023$). Также по закрытию (консервативно) полости распада у пациентов ОГ-2 было 76% случаев, а у пациентов КГ-2 всего 50% случаев ($\chi^2=35,307$; $p<0,001$).

В табл. 2 представлена частота интоксикационного и/или бронхолегочного синдромов в подподгруппах при включении в исследование.

Как видно из табл. 2, при включении в исследование лишь между некоторыми подподгруппами была статистически значимая разница в частоте интоксикационного и/или бронхолегочного синдромов. Значимые различия по срокам купирования симптомов интоксикации отметили в подподгруппах ОГ-1А, КГ-1А и ОГ-1В, КГ-1В, которые не отличались по ВИЧ-статусу (имели ВИЧ-инфекцию) и по режиму лечения, при этом у пациентов, прошедших курс сурфактант-терапии, положительная динамика регистрировалась в более ранние сроки (табл. 3).

Оценивая проявления бронхолегочного синдрома, была отмечена тенденция к его купированию в более ранние сроки у пациентов, получивших курс сурфактант-терапии из подгрупп с сочетанной ВИЧ-инфекцией, с сохраненной лекарственной чувствительностью МБТ к ПТП и с МЛУ МБТ,

Таблица 3. Динамика интоксикационного синдрома в подподгруппах наблюдения

Table 3. Changes of the intoxication syndrome in the observation subgroups

Под-подгруппы	n	Интоксикационный синдром купирован					
		через 1 мес. ХТ		через 2 мес. ХТ		к концу интенсивной фазы ХТ	
		абс. (%)	χ^2, p	абс. (%)	χ^2, p	абс. (%)	χ^2, p
ОГ-1А	10	7 (70,0)	*1,418; 0,117	10 (100)	*4,634; 0,016	10 (100)	3,238; 0,036
КГ-1А	7	2 (28,6)		3 (42,9)		5 (71,4)	
ОГ-2А	8	6 (75)	0,024; 0,438	8 (100)	0,944; 0,331	8 (100)	-
КГ-2А	9	5 (55,6)		8 (88,9)		9 (100)	
ОГ-1Б	9	3 (33,3)	*0,603; 0,219	6 (66,7)	*0,162; 0,344	8 (88,9)	*1,75; 0,093
КГ-1Б	5	0		2 (40)		2 (40)	
ОГ-2Б	6	2 (33,3)	*0,071; 0,395	4 (66,7)	*0,071; 0,395	6 (100)	-
КГ-2Б	10	4 (40,0)		6 (60,0)		10 (100)	
ОГ-1В	8	4 (50,0)	*5,932; 0,007	6 (75,0)	*3,188; 0,037	7 (87,5)	1,864; 0,086
КГ-1В	15	0		4 (26,7)		9 (60,0)	
ОГ-2В	11	5 (45,5)	*0,597; 0,220	7 (63,6)	0,687; 0,204	11 (100)	-
КГ-2В	10	2 (20,0)		8 (80,0)		10 (100)	

* χ^2 с поправкой Йейтса

* χ^2 test with Yates correction

Таблица 4. Динамика бронхолегочного синдрома в подподгруппах наблюдения

Table 4. Changes of the bronchopulmonary syndrome in the observation subgroups

Под-подгруппы	n	Бронхолегочный синдром купирован				
		через 1 мес.		через 2 мес.		к концу интенсивной фазы
		абс. (%)	χ^2, p	абс. (%)	χ^2, p	абс. (%)
ОГ-1А	7	6 (85,7)	*0,816; 0,183	7 (100)	*0,212; 0,323	7 (100)
КГ-1А	3	1 (33,3)		2 (66,7)		3 (100)
ОГ-2А	14	7 (50,0)	*0,196; 0,323	11 (78,6)	0,273; 0,301	14 (100)
КГ-2А	8	4 (50,0)		7 (87,5)		8 (100)
ОГ-1Б	6	3 (50,0)	*0,024; 0,438	6 (100)	0	6 (100)
КГ-1Б	1	0		1 (100)		1 (100)
ОГ-2Б	7	3 (42,9)	*0,031; 0,430	5 (71,4)	0,046; 0,415	7 (100)
КГ-2Б	12	6 (50,0)		8 (66,7)		12 (100)
ОГ-1В	8	3 (37,5)	*1,069; 0,151	4 (50,0)	*0,006; 0,469	8 (100)
КГ-1В	6	0		2 (33,3)		6 (100)
ОГ-2В	10	3 (30,0)	*0,238; 0,313	6 (60,0)	0,220; 0,320	10 (100)
КГ-2В	10	3 (30,0)		7 (70,0)		10 (100)

* χ^2 с поправкой Йеймса

* χ^2 test with Yates correction

Таблица 5. Рентгенологическая динамика в интенсивной фазе РХТ в подподгруппах наблюдения

Table 5. X-ray changes during the intensive phase of anti-tuberculosis chemotherapy in the observation subgroups

Под-подгруппы	n	Рассасывание очагово-инфильтративных изменений в легочной ткани					
		через 2 мес.		через 3 мес.		к концу интенсивной фазы	
		абс. (%)	χ^2, p	абс. (%)	χ^2, p	абс. (%)	χ^2, p
ОГ-1А	15	9 (60,0)	1,2; 0,137	12 (80,0)	1,429; 0,116	15 (100)	–
КГ-1А	15	6 (40,0)		9 (60,0)		15 (100)	
ОГ-2А	15	12 (80,0)	2,4; 0,061	14 (93,3)	3,333; 0,034	15 (100)	1,034; 1,156
КГ-2А	15	8 (53,3)		10 (66,7)		14 (93,3)	
ОГ-1Б	15	9 (60,0)	*2,172; 0,070	9 (60,0)	0,6; 0,219	15 (100)	2,143; 0,072
КГ-1Б	15	4 (26,7)		11 (73,3)		13 (86,7)	
ОГ-2Б	15	12 (80,0)	7,429; 0,003	13 (86,7)	4,763; 0,015	15 (100)	–
КГ-2Б	16	5 (31,3)		8 (50,0)		16 (100)	
ОГ-1В	15	2 (13,3)	*0,042; 0,418	12 (80,0)	7,187; 0,004	14 (93,3)	0,196; 0,329
КГ-1В	18	4 (22,2)		6 (33,3)		16 (88,9)	
ОГ-2В	15	2 (13,3)	*0,208; 0,324	11 (73,3)	4,821; 0,014	15 (100)	3,333; 0,034
КГ-2В	15	4 (26,7)		5 (33,3)		12 (80,0)	

* χ^2 с поправкой Йеймса

* χ^2 test with Yates correction

Таблица 6. Динамика закрытия (консервативно) полости распада легочной ткани в подподгруппах наблюдения

Table 6. Changes in cavity healing (conservatively) in the observation subgroups

Под-подгруппы	n	Закрытие деструкции (распада) легочной ткани					
		через 2 мес.		через 3 мес.		к концу интенсивной фазы	
		абс. (%)	χ^2, p	абс. (%)	χ^2, p	абс. (%)	χ^2, p
ОГ-1А	5	4 (80,0)	*3,982; 0,023	5 (100)	*4,978; 0,013	5 (100)	*2,24; 0,067
КГ-1А	9	1 (11,1)		2 (22,2)		4 (44,4)	
ОГ-2А	6	1 (16,7)	*0,426; 0,257	3 (50,0)	*0,621; 0,215	3 (50,0)	*0,048; 0,413
КГ-2А	7	1 (14,3)		1 (14,3)		2 (28,6)	
ОГ-1Б	6	1 (16,7)	*0; 0,500	2 (33,3)	*0; 0,500	3 (50,0)	*0,333; 0,282
КГ-1Б	6	0		3 (50,0)		3 (50,0)	
ОГ-2Б	7	1 (14,3)	*0,583; 0,223	3 (42,9)	*0,35; 0,277	4 (57,1)	*1,244; 0,133
КГ-2Б	7	1 (14,3)		1 (14,3)		1 (14,3)	
ОГ-1В	9	0	*0,017; 0,448	1 (11,1)	*0,059; 0,404	7 (77,8)	0,085; 0,386
КГ-1В	7	1 (14,3)		2 (28,6)		5 (71,4)	
ОГ-2В	13	4 (30,8)	*0,165; 0,342	8 (61,5)	*0,029; 0,432	13 (100)	*3,337; 0,034
КГ-2В	4	1 (25,0)		2 (50,0)		2 (50,0)	

* χ^2 с поправкой Йеймса

* χ^2 test with Yates correction

Таблица 7. Динамика бактериовыделения в подподгруппах наблюдения
Table 7. Changes in sputum conversion in the observation subgroups

Под-подгруппы режимов лечения	n	Прекращение бактериовыделения					
		через 2 мес.		через 3 мес.		к концу интенсивной фазы	
		абс. (%)	χ^2, p	абс. (%)	χ^2, p	абс. (%)	χ^2, p
ОГ-1А	15	10 (66,7)	*3, 348; 0,034	12 (80,0)	2,4; 0,061	15 (100)	3,333; 0,034
КГ-1А	15	4 (26,7)		8 (53,3)		12 (80,0)	
ОГ-2А	15	12 (80,0)	1,429; 0,116	13 (86,7)	0; 0,500	15 (100)	–
КГ-2А	15	9 (60,0)		13 (86,7)		15 (100)	
ОГ-1Б	15	3 (20,0)	*0,171; 0,340	6 (40,0)	0,536; 0,232	12 (80,0)	0,186; 0,333
КГ-1Б	15	5 (33,3)		8 (53,3)		11 (73,3)	
ОГ-2Б	15	9 (60,0)	0,259; 0,305	13 (86,7)	0,833; 0,181	15 (100)	3,114; 0,039
КГ-2Б	16	11 (68,8)		11 (68,8)		13 (81,3)	
ОГ-1В	15	2 (13,3)	*0,028; 0,434	12 (80,0)	7,187; 0,004	14 (93,3)	4,626; 0,016
КГ-1В	18	1 (5,6)		6 (33,3)		11 (61,1)	
ОГ-2В	15	1 (6,7)	*0; 0,500	5 (33,3)	*0,171; 0,340	15 (100)	2,143; 0,071
КГ-2В	15	2 (13,3)		3 (20,0)		13 (86,7)	

* χ^2 с поправкой Йеймса
* χ^2 test with Yates correction

но статистически значимых различий не получено (табл. 4).

Оценивая рентгенологическую динамику, отметили статистически значимые различия практически во всех подгруппах наблюдения (кроме подподгрупп с сочетанной ВИЧ-инфекцией и сохраненной чувствительностью МБТ к ПТП и ЛУ), при этом у пациентов, получивших курс сурфактант-терапии, положительная динамика наблюдалась в более ранние сроки (табл. 5).

Основным показателем оценки эффективности противотуберкулезной терапии являлось закрытие полости распада. Статистически значимые различия по данному показателю в период интенсивной фазы противотуберкулезной терапии отметили среди подгрупп с сочетанной ВИЧ-инфекцией, с сохраненной лекарственной чувствительностью. При этом среди пациентов с сохраненной лекарственной чувствительностью МБТ закрытие полостей распада отметили в более ранние сроки при включении в комплексное лечение туберкулеза сурфактант-терапии. Также отметили значимые различия в подгруппе без ВИЧ-инфекции и МЛУ-ТБ к концу интенсивной фазы. Необходимо подчеркнуть, что оценивались только случаи консервативного закрытия полостей распада легочной ткани (табл. 6).

Еще одним основным показателем оценки эффективности противотуберкулезной терапии является прекращение бактериовыделения (табл. 7).

У основной части пациентов подгрупп наблюдения к концу интенсивной фазы противотуберкулезной терапии отметили прекращение бактериовыделения. Различия были статистически значимыми в подгруппах с сочетанной ВИЧ-инфекцией, с сохраненной чувствительностью МБТ к ПТП и МЛУ-туберкулезом, а также в подгруппах без ВИЧ-инфекции, с резистентностью к изониази-

ду. При этом в подгруппах, где пациенты получили сурфактант-терапию, прекращение бактериовыделения регистрировали в более ранние сроки.

В период наблюдения в ОГ (на фоне сурфактант-терапии) развитие нежелательных явлений отметили в 3 (3,3%) случаях, в 2 из них потребовалась отмена сурфактанта. У 2 пациентов было зарегистрировано кровохарканье на 21 и 22 дозах курса сурфактант-терапии (препарат отменен), у 1 отмечена легкая кожная аллергическая реакция, связь с сурфактант-терапией не доказана, курс продолжен на фоне краткосрочного назначения антигистаминных препаратов.

Таким образом, по показателю прекращения бактериовыделения при включении в комплексную терапию туберкулеза сурфактанта к концу интенсивной фазы в подгруппах с ВИЧ-инфекцией и без нее в рамках 1 РХТ эффективность составила 100% – 100% соответственно, в рамках 2 РХТ – 80,0% – 100%, в рамках 4 РХТ – 93,3% – 100%. По показателю закрытия полости распада (консервативно): 1РХТ – 100%-50,0%; 2 РХТ – 50,0%-57,1%; 4 РХТ – 77,8%-100% соответственно.

Закключение

Включение в комплексную терапию туберкулеза сурфактант-терапии повышает эффективность лечения как по показателю прекращение бактериовыделения, так и по закрытию полости распада у больных туберкулезом, в том числе с сочетанной ВИЧ-инфекцией, независимо от чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам. Учитывая хорошую переносимость препарата, использованного при сурфактант-терапии, в сочетании с высокой эффективностью, он может рассматриваться как основное патогенетическое средство в комплексной терапии туберкулеза.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева И.А., Самойлова А.Г., Зими́на В.Н., Ловачева О.В., Абрамченко А.В. Химиотерапия туберкулеза в России – история продолжается // Туберкулез и болезни легких. – 2023 – Т. 101, № 2. – С. 8-12.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. – М., Практика; 1998.
3. Ерохин В.В., Лепеха Л.Н., Ерохина М.В., Ловачева О.В. Сурфактантная система легких при туберкулезе. Москва: Нью-терра; 2013.
4. 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.
5. Сурфактант-БЛ URL: <https://www.rlsnet.ru/drugs/surfaktant-bl-14675> [Дата обращения: 20.06.24]
6. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // Российское Общество Фтизиатров URL: http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec2.pdf [Дата обращения: 20.06.24]
7. Gopal R., Rapaka R.R., Kolls J.K. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with pulmonary pathogens // Eur Respir Rev. – 2017. – Vol. 26, №. 143. – P.160042.
8. Pondman K.M., Paudyal B., Sim R.B., Kaur A., Kouser L., Tsolaki A.G., Jones L.A., Salvador-Morales C., Khan H.A., Ten Haken B., Stenbeck G., Kishore U. Pulmonary surfactant protein SP-D opsonises carbon nanotubes and augments their phagocytosis and subsequent pro-inflammatory immune response // Nanoscale. – 2017. – Vol. 9, № 3. – P. 1097-1109.
9. Raffetseder J., Iakobachvili 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. – P. e00803-18.
10. Zhao J.W., Jiao L., Guo M.M., Zheng L., Wang X.B., Gao S.H., Ying B.W., Ming L. SFTPC genetic polymorphisms are associated with tuberculosis susceptibility and clinical phenotype in a Western Chinese Han population // Exp Ther Med. – 2020. – Vol. 20, №.5. – P.100.

REFERENCES

1. 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.)
2. Glants S. *Mediko-biologicheskaya statistika*. [Medical biological statistics]. Moscow, Praktika Publ., 1998.
3. 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.
4. 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.)
5. *Surfaktant-BL*. [Surfactant-BL]. Available: <https://www.rlsnet.ru/drugs/surfaktant-bl-14675> Accessed June 20, 2024
6. *Federalnye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustoichivostyu vzbuditelya*. [Federal clinical guidelines for diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis with multiple and extensive drug resistance]. Rossiyskoe Obschestvo Ftiziatrov Publ. Available: http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec2.pdf Accessed June 20, 2024
7. Gopal R., Rapaka R.R., Kolls J.K. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with pulmonary pathogens. *Eur. Respir. Rev.*, 2017, vol. 26, no. 143, pp. 160042.
8. Pondman K.M., Paudyal B., Sim R.B., Kaur A., Kouser L., Tsolaki A.G., Jones L.A., Salvador-Morales C., Khan H.A., Ten Haken B., Stenbeck G., Kishore U. Pulmonary surfactant protein SP-D opsonises carbon nanotubes and augments their phagocytosis and subsequent pro-inflammatory immune response. *Nanoscale*, 2017, vol. 9, no. 3, pp. 1097-1109.
9. Raffetseder J., Iakobachvili 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, no. 3, pp. e00803-18.
10. Zhao J.W., Jiao L., Guo M.M., Zheng L., Wang X.B., Gao S.H., Ying B.W., Ming L. SFTPC genetic polymorphisms are associated with tuberculosis susceptibility and clinical phenotype in a Western Chinese Han population. *Exp. Ther. Med.*, 2020, vol. 20, no. 5, pp. 100.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ МО «Московский областной клинический
противотуберкулезный диспансер»
127030, Москва, пл. Борьбы 11, стр. 1
Тел.: +7 (496) 588-41-29

Тимакова Юлия Игоревна

Заместитель заведующей по медицинской части
Клиники № 1
E-mail: mz_mokptd@mosreg.ru

Плеханова Мария Александровна

Д. м. н., заместитель главного врача по научной работе,
профессор кафедры фтизиатрии ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского
E-mail: dina-plus@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Moscow Regional Clinical TB Dispensary
11 Bd. 1 Borby Sq., Moscow, 127030
Phone: +7(496) 588-41-29

Yulia I. Timakova

Deputy Head of Medical Department,
Clinic no. 1
Email: mz_mokptd@mosreg.ru

Maria A. Plekhanova

Doctor of Medical Sciences, Deputy Head Physician for
Research, Professor of Phthisiology Department,
M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research
Clinical Institute
Email: dina-plus@mail.ru

Чигинок Наталья Валерьевна

*Заведующая терапевтическим отделением стационара
«Сукманиха»
E-mail: mz_mokptd@mosreg.ru*

Багдасарян Татевик Рафиковна

*К. м. н., заведующая Клиникой № 1, доцент кафедры
фтизиатрии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
E-mail: mz_mokptd@mosreg.ru*

Глотов Алексей Александрович

*Д. м. н., заведующий эндоскопическим отделением Клиники
№ 1, профессор кафедры фтизиатрии ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского
E-mail: mz_mokptd@mosreg.ru*

Natalia V. Chiginok

*Head of Therapy Department, Sukmanikha Hospital
Email: mz_mokptd@mosreg.ru*

Tatevik R. Bagdasaryan

*Candidate of Medical Sciences, Head of Clinic no. 1, Associate
of Phthiology Department, M.F. Vladimirsky Moscow
Regional Research Clinical Institute
Email: mz_mokptd@mosreg.ru*

Aleksey A. Glotov

*Doctor of Medical Sciences, Head of the Endoscopy
Department, Clinic no. 1, Professor of Phthiology Department,
M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute
Email: mz_mokptd@mosreg.ru*

Поступила 21.06.2024

Submitted as of 21.06.2024