

# СУРФАКТАНТ-ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ. ВЛИЯНИЕ НА КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ И ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ\*

О. А. РОЗЕНБЕРГ<sup>1</sup>, О. В. ЛОВАЧЕВА<sup>2</sup>, К. Г. ШАПОВАЛОВ<sup>3</sup>, Е. А. АКУЛОВА<sup>4</sup>, О. В. СТЕПАНОВА<sup>4</sup>, А. А. СЕЙЛИЕВ<sup>1</sup>, А. Э. ШУЛЬГА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний МЗ РФ, Москва, Россия

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, г. Чита, Россия

<sup>4</sup>ГУЗ «Краевая клиническая больница № 1» Министерства здравоохранения Забайкальского края, г. Чита, Россия

**Цель исследования:** изучение влияния ингаляций препарата природного легочного сурфактанта на клинические проявления и динамику параметров функции внешнего дыхания у больных с частично контролируемой и неконтролируемой персистирующей бронхиальной астмой (БА), а также оценка возможности уменьшения зависимости пациентов от приема ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС).

**Материалы и методы.** Под наблюдением находились 29 больных с частично контролируемой и неконтролируемой персистирующей БА. Диагноз персистирующей БА устанавливался согласно руководству GINA версии 2016 г. Продолжительность БА у пациентов колебалась от 1 года до 24 лет. Все пациенты получали иГКС и бронходилататоры пролонгированного действия или комбинированные препараты, их содержащие. К моменту включения в данное исследование пациенты получали эту терапию не менее 6 мес. Согласно протоколу исследования, на фоне этой терапии пациенты после обследования начали прием ингаляций природного препарата легочного сурфактанта. Всего каждый пациент получил 21 ингаляцию (25 мг на ингаляцию) по графику в течение 70 дней, наблюдение за состоянием пациентов осуществляли в течение 340 дней после приема первой ингаляции сурфактанта. Нежелательных явлений на прием сурфактанта и других препаратов в этом исследовании не зафиксировано.

Осмотр и обследование пациентов проводили в рамках девяти визитов к врачу: в 1, 8, 15, 29, 41, 70, 160, 250 и 340-й день наблюдения. Во время каждого визита оценивали клиническое состояние пациента и функцию внешнего дыхания: ФЖЕЛ (FVC), ОФВ<sub>1</sub> (FEV<sub>1</sub>), ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ (FEV<sub>1</sub>/FVC), а также ПОС выд. (PEF).

**Результаты.** Установлено позитивное влияние сурфактант-терапии: снижение частоты приступов удушья, прекращение или уменьшение частоты бронхоспазма при умеренной физической нагрузке. Двукратное и более снижение дозы иГКС удалось провести у 19 из 29 больных (65,5%; 95%-ный ДИ 47,4-80,1%), при этом из них у 3/29 (10,3%; 95%-ный ДИ 3,6-26,4%) пациентов удалось полностью отказаться от приема иГКС. Субъективные данные состояния пациентов и объективные данные изменения параметров функции внешнего дыхания показали достоверное улучшение функционального состояния бронхов как на фоне сурфактант-терапии (1-70-й день наблюдения), так и после ее завершения (с 71-го по 340-й день наблюдения).

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, лечение, сурфактант, ингаляционные кортикостероиды, функция легких

**Для цитирования:** Розенберг О. А., Ловачева О. В., Шаповалов К. Г., Акулова Е. А., Степанова О. В., Сейлиев А. А., Шулга 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. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-9-23-30

## SURFACTANT THERAPY AS A PART OF COMPREHENSIVE TREATMENT OF ASTHMA PATIENTS. IMPACT ON CLINICAL SIGNS AND EXTERNAL RESPIRATION RATES

O. A. ROZENBERG<sup>1</sup>, O. V. LOVACHEVA<sup>2</sup>, K. G. SHAPOVALOV<sup>3</sup>, E. A. AKULOVA<sup>4</sup>, O. V. STEPANOVA<sup>4</sup>, A. A. SEYLIEV<sup>1</sup>, A. E. SHULGA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>A. M. Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technology, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Chita State Medical Academy, Chita, Russia

<sup>4</sup>Regional Clinical Hospital no. 1, Chita, Russia

**The objective of the study:** to study the impact of inhalation with natural pulmonary surfactant on clinical signs and changes in external respiration rate in the patients with partially controlled and uncontrolled persisting asthma, and to assess the chances to reduce dependence of the patients on inhalation glucocorticosteroid (iGCS).

\* Авторы выражают признательность за помощь в проведении исследования:

Лукьянову С. А. – к.м.н., доценту кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ – обследование и отбор больных для включения в исследование, тел.: +79242772971, e-mail: lukyanov-sergei@mail.ru

Волчкову В. А. – д.м.н. – статистическая обработка первичных материалов исследования, e-mail: volchkov1944@mail.ru

Громову П. В. – к.м.н., директору НУЗ «ДКБ на станции Чита-2» – помощь в организации клинического исследования

**Subjects and methods.** 29 patients with partially controlled and uncontrolled persisting asthma were followed up. Persisting asthma was diagnosed as per GINA, 2016. The duration of asthma in the patients varied from 1 to 24 years. All patients received iGCS and long-acting bronchodilators or combination drugs containing them. By the enrollment into the study, patients had been receiving this therapy for at least 6 months. According to the study protocol, after examination patients started to receive inhalation with natural pulmonary surfactant and continued the above therapy. Totally, each patient received 21 inhalations (25 mg per inhalation) in accordance with the schedule during 70 days; after the first inhalation with a surfactant, the patients were followed up for 340 days. No adverse events caused by surfactant and other drugs have been registered during this study. The patients came to see the doctor and to be examined 9 times: on day 1, 8, 15, 29, 41, 70, 160, 250 and 340 of the follow-up. During each visit, the clinical state and external respiration were assessed: FVC, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC, and PEF.

**Results.** The positive impact of surfactant therapy was found out: reduction of the frequency of asthma attacks, cessation or reduction of bronchial spasm frequency under moderate physical load. Two-fold and more reduction of iGCS dose was achieved in 19 out of 29 patients (65.5%; 95%CI 47.4-80.1%), and 3 out of 29 (10.3%; 95% CI 3.6-26.4%) patients fully stopped taking iGCS. The subjective data on the state of patients and objective data on the changes in external respiration function showed a confident improvement of the bronchial functions while taking surfactant therapy (day 1-70 of follow-up), and after it (day 71-340 of follow-up).

**Key words:** asthma, treatment, surfactant, inhalation corticosteroids, pulmonary functions

**For citations:** 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, P. 23-30. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-9-23-30

Общепринятые схемы лечения бронхиальной астмы (БА) направлены на предотвращение эпизодов бронхоспазма, а не на восстановление структуры и функций бронхов, они состоят в назначении ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) и бронходилататоров быстрого или длительного действия. Такая терапия существенно улучшает самочувствие пациентов, но в случае прекращения ежедневного приема этих препаратов эпизоды бронхоспазма возобновляются, нередко с большей частотой и тяжестью. Известно также, что длительное использование иГКС может сопровождаться осложнениями в виде кандидоза полости рта и ротоглотки, дисфонией, хроническим кашлем, которые приводят к значительному дискомфорту. Высокие дозы иГКС, эквивалентные 1 000 мкг флутиказона пропионата, иногда приводят к более тяжелым осложнениям, таким как пневмония, глаукома, катаракта, подавление функции надпочечников, остеопороз и диабет [15]. Более того, при длительном использовании иГКС обнаружено двукратное увеличение риска развития тяжелых пневмоний у больных хронической обструктивной болезнью легких в сравнении с теми, кто не использовал иГКС [24]. Ранее мы в эксперименте показали, что длительные ингаляции преднизолона-гемисукцината крысам достоверно снижают содержание легочного сурфактанта (ЛС), и предположили, что использование природных препаратов ЛС в комплексе лечения БА будет способствовать снижению дозы иГКС [19].

Дефицит или качественные изменения ЛС обнаружены при многих заболеваниях легких, в том числе у больных БА [10, 16]. Известно, что ЛС, наряду с выполнением функции механики дыхания, обеспечивает молекулярные механизмы врожденного и приобретенного иммунитета легочной ткани и обладает противовоспалительными свойствами [14, 21]. Возможность коррекции функции внешнего дыхания путем ингаляции препаратов ЛС у больных БА практически не исследована, однако роль нарушений в системе ЛС и перспективы ис-

пользования препаратов ЛС для лечения БА детально рассмотрены в обзоре J. Hohnfeld et al. [13].

В экспериментах на сенситизированных морских свинках обнаружено предотвращение развития бронхоспазма на провокацию антигеном при предварительном введении препарата ЛС [9]. Позитивное влияние на функцию внешнего дыхания (ФВД) интратрахеального (или ингаляционного) введения препаратов ЛС больным БА было ранее показано в трех работах. К. Vabu et al. [7] определили возможность купирования раннего ответа на провокацию антигеном при atopической БА и увеличение ОФВ<sub>1</sub> при ингаляции препарата pumactant. Kurashima et al. [17] в двойном слепом, плацебо контролируемом исследовании больных БА показали, что через 20 мин после введения 10 мг препарата сурфактанта был зафиксирован достоверный прирост FVC, FEV<sub>1</sub> и ММФ. Н. Никитина и др. [4] обнаружили, что однократное интратрахеальное введение препарата сузакрим в дозе 500 мг улучшает параметры ФВД, нормализует фосфолипидный состав ЛС у детей, страдающих БА.

До настоящего дня ни в одном исследовании при комплексном лечении БА не использовали многократные ингаляции (курсовое введение) препаратов ЛС и не фиксировали динамику изменений функционального и клинического состояния больных. Не было также и попыток фиксировать возможность снижения дозы иГКС под влиянием сурфактант-терапии. При этом известно, что многократное введение липосом из фосфатидилхолина и холестерина крысам [20] и многократное введение ЛС новорожденным [22] увеличивают синтез эндогенного сурфактанта. Следует отметить, что эффективность сурфактант-терапии у взрослых показана в ряде работ при лечении острого респираторного дистресс-синдрома [8, 12] и подробно рассмотрена в обзоре O. Rosenbrg et al. [21]. Длительный же курс ингаляций препарата сурфактант-БЛ успешно использовали на фоне химиотерапии туберкулеза легких [2, 3], так как известно о патологии сурфактантной системы при туберкулезе легких [1].

Цель исследования: изучение влияния ингаляций препарата природного ЛС на клинические проявления и динамику параметров функции внешнего дыхания у больных с частично контролируемой и неконтролируемой персистирующей БА, а также оценка возможности уменьшения зависимости пациентов от приема иГКС.

### Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 29 больных с частично контролируемой и неконтролируемой персистирующей БА в пульмонологическом центре НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Чита-2» ОАО РЖД. Данное исследование проводили на основании решения локального этического Комитета ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» по утвержденному протоколу. Диагноз персистирующей БА устанавливали согласно руководству GINA версии 2016 г. [11]. В исследование включено 29 больных с 20 января 2016 г. по февраль 2017 г. Из анамнеза заболевания известно, что продолжительность БА у пациентов колебалась от 1 года до 24 лет. В период обострения всем назначали антибиотики, 14 больным из 29 проводили краткие курсы системных ГКС (перорально или в/в). После стабилизации состояния им подобрали терапию – иГКС и бронходилататоры продленного действия или комбинированные препараты. К моменту включения в данное исследование пациенты получали эту терапию не менее 6 мес. Согласно протоколу данного исследования, на фоне этой терапии пациенты проходили обследование и начинали прием ингаляций природного препарата ЛС (использовали сурфактант-БЛ ООО «Биосурф», Санкт-Петербург, Россия). Всего каждый пациент получил 21 ингаляцию в течение 70 дней (по графику), наблюдение за состоянием пациентов осуществляли в течение 340 дней после приема первой ингаляции сурфактанта. Нежелательных явлений на прием сурфактанта и других препаратов в этом исследовании не зафиксировано.

Во время первого визита пациентов обследовали, обучали проведению ингаляций с помощью компрессорного небулайзера, снабженного экономайзером (т-образная канюля, позволяющая включать процесс распыления препарата только в момент вдоха); больные получали первую ингаляцию эмульсии сурфактанта, приготовленной согласно инструкции производителя. В дальнейшем пациенты самостоятельно проводили все ингаляции. Препарат вводили в дозе 25 мг ежедневно в течение 7 дней, а затем по графику (на 10, 13, 16, 19, 22, 26, 30, 35, 41, 47, 54, 61, 68 и 70-й день). Осмотр и обследование пациентов проводили в течение всего исследовательского периода в рамках девяти визитов: в 1, 8, 15, 29, 41, 70, 160, 250 и 340-й день наблюдения.

Во время каждого визита оценивали клиническое состояние пациента (частота приступов бронхоспаз-

ма, кашель, шумное дыхание, отхождение мокроты, одышка при физической нагрузке или разговоре и приступы удушья во время сна). Функцию внешнего дыхания определяли на первом визите (до получения ингаляции сурфактанта) и последующих визитах, включая день окончания курса ингаляций (визит 6; 70-й день исследования) на спирометре «МАС-1», «ВИСМА-Планар» (Белоруссия) с компьютерной программной обработкой «Спиро-Эксперт». При каждом исследовании выполняли как минимум 3 (максимум 8) технически приемлемых маневра для достижения воспроизводимости результатов по следующим критериям: разница между двумя наибольшими ФЖЕЛ  $\leq 150$  мл; разница между двумя наибольшими ОФВ<sub>1</sub>  $\leq 150$  мл; если абсолютные значения ФЖЕЛ не превышают 1 л с допустимой разницей между маневрами не более 100 мл [6, 18, 23]. По данным спирометрии оценивали функцию внешнего дыхания: ФЖЕЛ (FVC) – форсированную жизненную емкость легких (л); ОФВ<sub>1</sub> (FEV<sub>1</sub>) – объем форсированного выдоха за первую секунду (л); отношение ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ (FEV<sub>1</sub>/FVC) и ПОС выд. (PEF) – предельную объемную скорость выдоха (л/с). Данные указанных параметров выражали в % к должной величине [23].

Статистический анализ выполнен с использованием программы Statistica (v6.0, StatSoft, USA). Рассчитана средняя ( $M \pm$ ) и стандартная ошибка средней (SEM), сравнение проводили с помощью t-критерия Стьюдента для данных с нормальным распределением. Регрессионный анализ выполняли с помощью метода наименьших квадратов. Статистическую значимость коэффициентов  $b$  уравнений линейной регрессии оценивали с использованием t-критерия Стьюдента. Для оценки статистической значимости изменений в состоянии больных, зарегистрированных на основании их жалоб, а также при регистрации случаев снижения дозы или отмены иГКС использовали непараметрический Z-критерий знаков. Различия между средними величинами считали статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ ; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) определяли по методу Вилсона.

### Результаты исследования

Данные о частоте (средняя, %) клинических симптомов БА у пациентов на каждом сроке наблюдения представлены в табл. 1.

Из табл. 1 видно постоянное уменьшение доли больных (%), имеющих тот или иной симптом БА, как во время курса ингаляций препарата ЛС, так и в последующие сроки наблюдения. В табл. 2 сравниваются средние значения частоты больных, имеющих тот или иной симптом БА на этапах лечения: исходно, в конце курса ингаляций (6-й визит – 70-й день наблюдения) и в конце наблюдения (9-й визит – 340-й день).

**Таблица 1. Частота наличия симптомов бронхиальной астмы у пациентов в разные сроки наблюдения**

Table 1. Frequency of asthma symptoms in the patients at various points of follow-up

Срок (дни)	Средняя частота наличия симптомов среди обследованных (M ± SEM %) n = 29							Средняя из средних (%)	Частота использования ИГКС без существенного* снижения дозы (%)
	одышка при физической нагрузке, частота, %	кашель	мокрота (затрудненное отхождение)	шумное дыхание	дневные приступы удушья	бронхоспазм при физической нагрузке	ночные приступы удушья		
0	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0	82,8 ± 7,0	86,2 ± 6,4	75,9 ± 7,9	51,7 ± 9,3	65,5 ± 8,8	80,3 ± 2,6	100,0 ± 0,0
8	85,10 ± 7,59	86,2 ± 6,4	51,7 ± 9,3	69,0 ± 8,6	69,0 ± 8,6	44,8 ± 9,2	48,3 ± 9,3	64,8 ± 3,3	100,0 ± 0,0
29	81,20 ± 7,46	75,9 ± 7,9	34,5 ± 8,8	72,4 ± 8,3	58,6 ± 9,1	37,9 ± 9,0	41,4 ± 9,1	57,4 ± 3,3	82,8 ± 6,9
41	78,00 ± 8,06	69,0 ± 8,6	34,5 ± 8,8	72,4 ± 8,3	51,7 ± 9,3	34,5 ± 8,8	37,9 ± 9,0	54,0 ± 3,3	75,9 ± 8,1
70	69,0 ± 8,6	55,2 ± 9,2	17,2 ± 7,0	58,6 ± 9,1	51,7 ± 9,3	31,0 ± 8,6	27,6 ± 8,3	44,3 ± 3,2	69,0 ± 8,6
160	62,1 ± 9,0	51,7 ± 9,3	27,6 ± 8,3	62,1 ± 9,0	41,4 ± 9,1	24,1 ± 7,9	20,7 ± 7,5	41,4 ± 3,1	58,6 ± 9,3
250	62,1 ± 9,0	44,8 ± 9,2	17,2 ± 7,0	51,7 ± 9,3	37,9 ± 9,0	20,7 ± 7,5	13,8 ± 6,4	35,5 ± 3,3	44,8 ± 8,9
340	55,2 ± 9,2	34,5 ± 8,8	17,2 ± 7,0	48,3 ± 9,3	34,5 ± 8,8	13,8 ± 6,4	13,8 ± 6,4	31,4 ± 3,3	34,5 ± 8,8

Примечание: \* – существенное снижение дозы ИГКС – это уменьшение в 2 раза и более начальной дозы, включая полную отмену препарата

**Таблица 2. Частота симптомов проявления бронхиальной астмы в сроки: до сурфактант-терапии, завершение сурфактант-терапии (визит 6) и завершение наблюдения (визит 9)**

Table 2. Frequency of asthma symptoms in the following periods: before surfactant therapy, after completion of surfactant therapy (visit 6) and upon end of the follow-up (visit 9)

Симптом (жалоба)	Частота симптома (% больных)*				
	исходно	визит 6 (70-е сут)		визит 9 (340-е сут)	
	1	2	$P_{1-2}$	3	$P_{1-3}$
Одышка при физической нагрузке	100,0 ± 0,0	69,0 ± 8,6	< 0,01	55,2 ± 9,2	< 0,01
Кашель	100,0 ± 0,0	55,2 ± 9,2	< 0,01	34,5 ± 8,8	< 0,01
Мокрота (затрудненное отхождение)	82,8 ± 7,0	17,2 ± 7,0	< 0,01	17,2 ± 7,0	< 0,01
Шумное дыхание	86,2 ± 6,4	58,6 ± 9,1	< 0,05	48,3 ± 9,3	< 0,01
Дневные приступы удушья	75,9 ± 7,9	51,7 ± 9,3	< 0,05	34,5 ± 8,8	< 0,01
Бронхоспазм при физической нагрузке	51,7 ± 9,3	31,0 ± 8,6	< 0,05	13,8 ± 6,4	< 0,01
Ночные приступы удушья	65,5 ± 8,8	27,6 ± 8,3	< 0,01	13,8 ± 6,4	< 0,01
По всем параметрам (средние из средних)	80,3 ± 2,6	44,3 ± 3,2	< 0,01	31,4 ± 3,3	< 0,01
Частота использования ИГКС без существенного снижения дозы (%)	100,0 ± 0,0	69,0 ± 8,6	< 0,01	34,5 ± 8,8	< 0,01

Примечание:\* – за 100% принято число пациентов (n = 29)

Из данных, представленных в табл. 2, видно, что как на 70-е сут (6-й визит – окончание курса сурфактант-терапии), так и на 340-е сут (9-й визит – окончание наблюдения) частота больных, предъявляющих те или иные регистрируемые симптомы БА (ночные приступы удушья, кашель, затрудненное отхождение мокроты, шумное дыхание, дневные приступы удушья, одышка при физической нагрузке и бронхоспазм при физической нагрузке), статистически значимо уменьшилась. Объединенный показатель (среднее из средних) также статистически значимо уменьшился от исходного показателя (80,3 ± 2,6%) к 70-м сут (44,3 ± 3,2%) и к 340-м сут (31,4 ± 3,3%). Из 29 пациентов 5 уже по данным обследования на визите 2 (8-й день на-

блюдения – проведено 7 ингаляций сурфактанта) было рекомендовано снизить дозу ИГКС, из них 3 (3/29 (10,3%; 95%-ный ДИ 3,6-26,4%) удалось полностью отказаться от их приема. К концу срока сурфактант-терапии частота использования ИГКС без существенного уменьшения дозы снизилась до 69,0% (20 пациентов), а к концу исследования составляла всего 34,5% (10 пациентов), у остальных 19 (19/29 (65,5%; 95%-ный ДИ 47,4-80,1%) доза была существенно (на 50% и более) снижена.

Большинство пациентов указывало на улучшение состояния уже после 2-3 ингаляций. Прежде всего больные отмечали облегчение дыхания, фиксировали увеличение пиковой скорости выдоха по пикфлоуметру. Позитивным симпто-

мом, указывающим, что данный пациент дает хороший ответ на сурфактант-терапию, является увеличение количества мокроты и облегчение ее отхождения после первых 2-3 ингаляций. Этот феномен связан с улучшением мукоцилиарного клиренса [5]. Далее пациенты отмечали уменьшение частоты (или прекращение) ночных приступов бронхоспазма и увеличение переносимости физической нагрузки.

На рис. 1 представлены данные регрессионного анализа динамики симптомов БА и динамики частоты пациентов, продолжающих использование иГКС без существенного (не менее чем в 2 раза) снижения дозы.

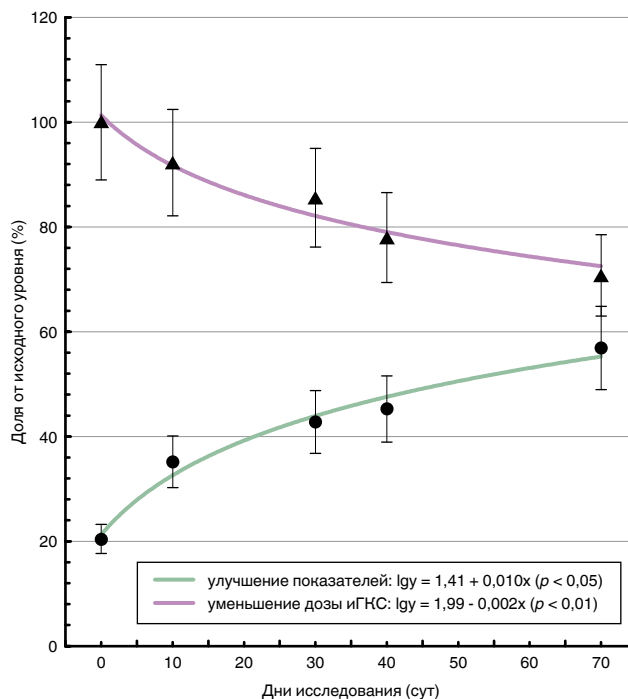
Динамика параметров функции внешнего дыхания пациентов в разные сроки наблюдения приведена в табл. 3 и на рис. 2.

Оценивая изменения параметров функции внешнего дыхания (рис. 2), следует отметить, что ФЖЕЛ линейно ( $y = 65,1 + 4,67 \cdot x$ ;  $p < 0,01$ ) увеличивается во время сурфактант-терапии, достигая нормального (80% д. в.) уровня к 15-му дню исследования (9 ингаляций сурфактант-БЛ).

Важнейший показатель функции внешнего дыхания, характеризующий выраженность обструкции бронхов (ОФВ<sub>1</sub>), линейно ( $y = 51,2 + 3,95 \cdot x$ ;  $p < 0,01$ ) увеличивается по ходу сурфактант-терапии и достигает практически нормального (74,2% д. в.) уровня к 6-му визиту к врачу (70-й день наблюдения).

Отношение ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ в течение 1-15 сут (1, 2, 3-й визиты к врачу) статистически значимо не изменялось, средний уровень –  $81,80 \pm 2,82$  (%). К моменту завершения сурфактант-терапии (70-е сут, 6-й визит) показатель уменьшился до  $62,10 \pm 5,08$  ( $p_{1-6 \text{ визиты}} < 0,05$ ).

Показатель ПОС выд. – предельная объемная скорость выдоха, характеризующий уровень сопротивления воздушному потоку в дыхательных путях (рис. 2), линейно ( $y = 55,2 + 4,45 \cdot x$ ) увеличивался во время сурфактант-терапии –  $57,7 \pm 6,33$ % д. в. (исходный уровень, 1-й визит) до  $80,1 \pm 8,12$ % д. в. (завершение сурфактант-терапии, 6-й визит;



**Рис. 1.** Данные регрессионного анализа динамики симптомов БА и динамики частоты использования иГКС без существенного снижения дозы

**Fig. 1.** Regression analysis of the changes in asthma symptoms and frequency of using iGCS without significant reduction of the dose

$p_{1-6 \text{ визиты}} < 0,01$ ), что указывает на статистически значимое уменьшение сопротивления воздушному потоку в бронхах.

## Заключение

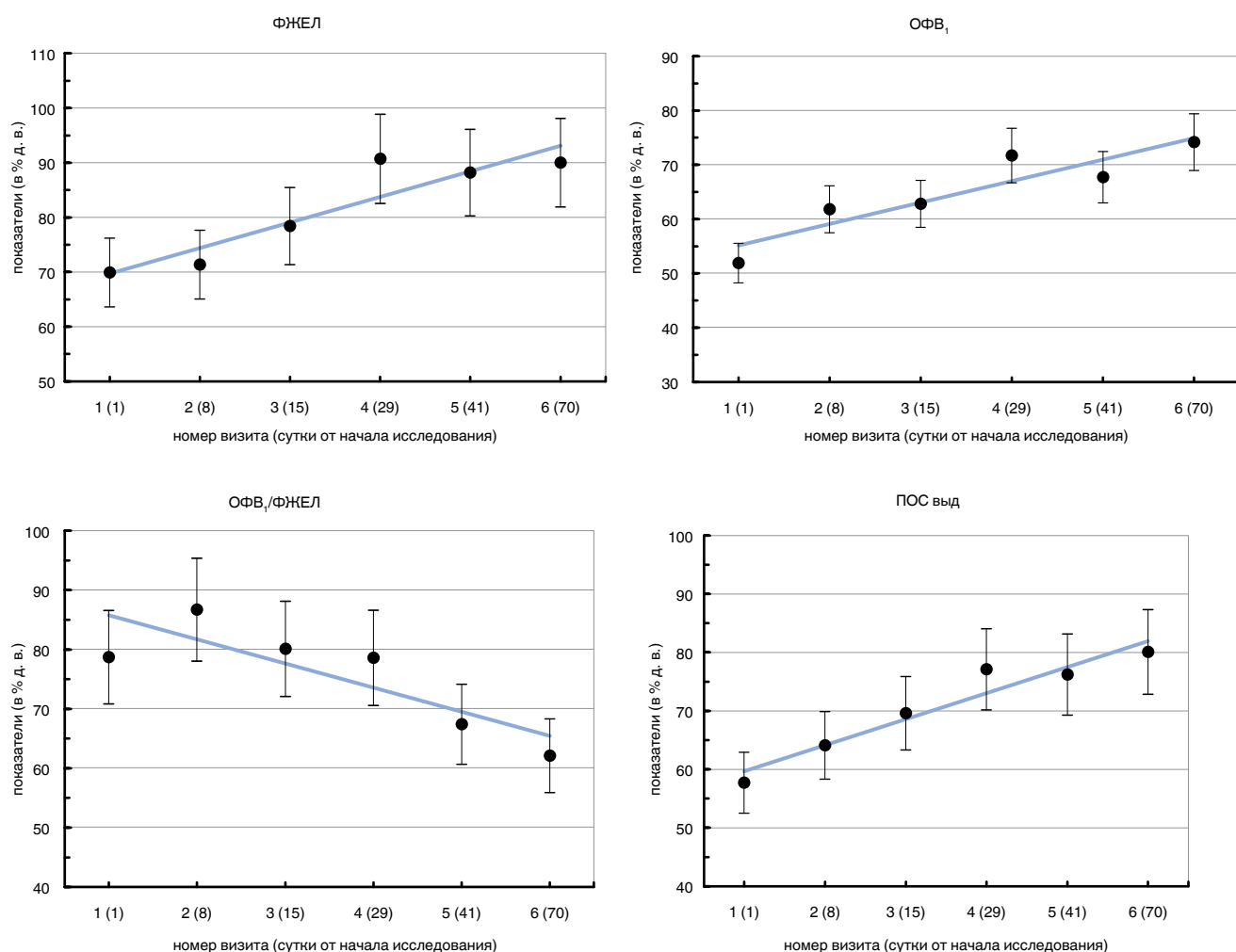
Анализ клинических данных и показателей ФВД больных с частично контролируемой и неконтролируемой персистирующей БА, получивших 21 ингаляцию природного препарата ЛС в дозе 25 мг (на ингаляцию) на фоне лечения иГКС и бронходилататорами длительного действия, позволил установить позитивное влияние сурфактант-тера-

**Таблица 3.** Динамика параметров функции внешнего дыхания пациентов в разные сроки наблюдения

**Table 3.** Changes in external respiration rates at various points of follow-up

Срок обследования (сут)	Показатель			
	ФЖЕЛ	ОФВ <sub>1</sub>	ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	ПОС выд.
1	69,90 ± 7,46	51,9 ± 6,0	78,70 ± 4,47	57,70 ± 6,33
8	71,30 ± 5,33	61,80 ± 6,56	86,70 ± 5,31	64,10 ± 5,88
15	78,40 ± 8,57	62,80 ± 8,61	80,10 ± 4,82	69,60 ± 8,08
29	90,70 ± 5,56	71,70 ± 8,54	78,60 ± 5,28	77,10 ± 7,47
41	88,20 ± 7,81	67,70 ± 9,32	67,40 ± 4,66	76,20 ± 9,33
70	90,00 ± 6,71	74,2 ± 6,0	62,10 ± 5,08	80,10 ± 8,12
Уравнение регрессии	$y=65,1+4,67 \cdot x$	$y=51,2+3,95 \cdot x$	$y=89,8-4,07 \cdot x$	$y=55,2+4,45 \cdot x$
$p$	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,01





**Рис. 2.** Динамика параметров функции внешнего дыхания пациентов в разные сроки наблюдения  
**Fig. 2.** Changes in external respiration parameters at various points of follow-up

пии и сохранение ее влияния на весь срок от ее завершения (70-й день наблюдения) до конца всего срока наблюдения (340-й день). Отмечены снижение частоты приступов удушья, прекращение или уменьшение частоты бронхоспазма при умеренной физической нагрузке. Двукратное и более снижение дозы иГКС удалось провести у 19 из 29 больных

(65,5%; 95%-ный ДИ 47,4-80,1%), при этом из них у 3/29 (10,3%; 95%-ный ДИ 3,6-26,4%) пациентов удалось полностью отказаться от приема иГКС. Субъективные данные состояния пациентов и объективные данные изменения параметров функции внешнего дыхания показали достоверное улучшение функционального состояния бронхов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. Жемков В. Ф., Ивановский В. Б., Жемкова М. В., Сейлиев А. А. и др. Использование природного легочного сурфактанта в комплексном лечении туберкулеза легких // Туб. и болезни легких. - 2013. - № 2. - С. 35-39.
3. Ловачева О. В., Ерохин В. В., Черниченко Н. В., Евгущенко Г. В. и др. Результаты применения препарата сурфактанта в комплексной терапии больных деструктивным туберкулезом легких // Туб. и болезни легких. - 2006. - № 10. - С. 12-17.

#### REFERENCES

1. Erokhin V.V., Romanova L.K. *Kletochnaya biologiya lyogkikh v norme i pri patologii. Rukovodstvo dlya vrachev.* [Cellular biology of the lungs in health and pathology. Guidelines for doctors]. Moscow, Meditsina Publ., 2000, pp. 167-181.
2. Zhemkov V.F., Ivanovskiy V.B., Zhemkova M.V., Seyliev A.A. et al. Use of natural pulmonary surfactant in the complex treatment of pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2013, no. 2, pp. 35-39. (In Russ.)
3. Lovacheva O.V., Erokhin V.V., Chernichenko N.V., Evguschenko G.V. et al. Results of surfactant use for complex treatment of destructive pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2006, no. 10, pp. 12-17. (In Russ.)

4. Никитина Н. В., Аскари Т. А., Загорулько А. А., Загорулько А. К. // Врачебное дело. - 2001. - № 5. - С. 16-18.
5. Сигаев А. Т., Ловачева О. В., Туровцева Ю. В., Сивокозов 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.
6. Федеральные клинические рекомендации по использованию метода спирометрии, 2013 г. <http://spulmo.ru/download/spirometry.doc>, дата обращения 03.10.2016 г.
7. Babu K. S., Woodcock D. A., Smith S. E., Staniforth J. N., Holgate S. T., Conway J. H. Inhaled synthetic surfactant abolishes the early allergen-induced response in asthma // *Eur. Respir. J.* - 2003. - Vol. 21. - P. 1046-1049.
8. Bautin A., Chubulava G., Kozlov I., Poptzov V. et al. Surfactant Therapy for Patients with ARDS after Cardiac Surgery // *J. Liposome Research*. - 2006. - Vol. 16, № 3. - P. 265-272.
9. Cheng G., Ueda T., Sugiyama K., Toda M., Fukuda T. Compositional and functional changes of pulmonary surfactant in a guinea-pig model of chronic asthma // *Respiratory Medicine*. - 2001. - Vol. 95. - P. 180-186. doi:10.1053/rmed.2000.1012, available online at <http://www.idealibrary.com> on.
10. Devendra G., Spragg R. G. Lung surfactant in subacute pulmonary disease. *Respir. Res.* 2002; Vol. 3: 1930. <http://dx.doi.org/10.1186/rr168>. PMID: 11980588.
11. [Ginasthma.org/wp-content/uploads/.../GINA\\_Pocket\\_2015.p](http://Ginasthma.org/wp-content/uploads/.../GINA_Pocket_2015.p)
12. Gregory T. J., Steinberg K. P., Spragg R., Gadek J. E., Hyers T. M. et al. Bovine surfactant therapy for patients with acute respiratory distress syndrome // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 1997. - Vol. 155, № 4. - P. 1309-1315.
13. Hohlfeld J., Fabel H., Hamm H. The role of pulmonary surfactant in obstructive airways disease // *Eur. Respir. J.* - 1997. - Vol. 10. - P. 482-491.
14. 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.
15. Kelly H. W., Nelson H. S. Potential adverse effects of the inhaled corticosteroids // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 2003. - Vol. 112. - P. 469-478.
16. Kurashima K., Fujimura M., Matsuda T., Kobayashi T. Surface activity of sputum from acute asthmatic patients // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 1997. - Vol. 155. - P. 1254-1259.
17. Kurashima K., Kobayashi T. A pilot study of surfactant inhalation in the treatment of asthmatic attack // *Allergy*. - 1991. - Vol. 40, № 2. - P. 160-163.
18. Miller M. R. et al. Standardisation of spirometry // *Eur. Resp. J.* - 2015. - Vol. 26. - P. 319-338.
19. Rosenberg O. A., Lebedeva E. S., Loshakova L. V., Shulga A. ed., Seiliev A. A., Volchkov V. A. Influence of long-term inhaled glucocorticoids on the lung surfactant phospholipid levels in rats // *Int. J. Biomed.* - 2016. - Vol. 6, № 3. - P. 167-169.
20. Rossenberg O. A., Kirillov Y. A., Danilov L. N., Loshakova L. V., Lebedeva E. S., Shylga A. E., Ses T. P. The lung surfactant immune system response to intratracheal administration of "empty" liposomes // *J. Liposome Research*. - 1994. - Vol. 4, № 1. - P. 203-212.
21. Rozenberg O. A. Pulmonary Surfactants for Acute and Chronic Lung Diseases (Part II) // *Gen Reanimatol.* - 2014. - Vol. 10, № 5. - P. 69-86.
22. Soll R., Ozek E. Multiple versus single doses of exogenous surfactant for the prevention or treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; 1: CD000141. doi: 10.1002/14651858.
23. Standardization of Lung Function Tests. Report Working Party European Community for Steel and Coal. Official statement of European Respiratory Society // *Eur. Respir. J.* - 1993. - Vol. 6. - P. 1-121.
24. Suissa S., Patenaude V., Lapi F., Ernst P. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia // *Thorax*. - 2013. - Vol. 68. - P. 1029-1036. doi:10.1136/thoraxjnl-2012-202872.
4. Nikitina N.V., Askari T.A., Zagorulko A.A., Zagorulko A.K. *Vrachebnoye Delo*, 2001, no. 5, pp. 16-18. (In Russ.)
5. 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.)
6. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po ispolzovaniyu metoda spirometrii*. [Federal clinical recommendations on spirometry]. 2013. Available at: <http://spulmo.ru/download/spirometry.doc>, Accessed 03.10.2016.
7. Babu K.S., Woodcock D.A., Smith S.E., Staniforth J.N., Holgate S.T., Conway J.H. Inhaled synthetic surfactant abolishes the early allergen-induced response in asthma. *Eur. Respir. J.*, 2003, vol. 21, pp. 1046-1049.
8. Bautin A., Chubulava G., Kozlov I., Poptzov V. et al. Surfactant Therapy for Patients with ARDS after Cardiac Surgery. *J. Liposome Research*, 2006, vol. 16, no. 3, pp. 265-272.
9. Cheng G., Ueda T., Sugiyama K., Toda M., Fukuda T. Compositional and functional changes of pulmonary surfactant in a guinea-pig model of chronic asthma. *Respiratory Medicine*, 2001, vol. 95, pp. 180-186. doi:10.1053/rmed.2000.1012, available online at <http://www.idealibrary.com> on.
10. Devendra G., Spragg R.G. Lung surfactant in subacute pulmonary disease. *Respir. Res.*, 2002, vol. 3, 1930. <http://dx.doi.org/10.1186/rr168>. PMID: 11980588.
11. [Ginasthma.org/wp-content/uploads/.../GINA\\_Pocket\\_2015.p](http://Ginasthma.org/wp-content/uploads/.../GINA_Pocket_2015.p)
12. Gregory T. J., Steinberg K.P., Spragg R., Gadek J.E., Hyers T.M. et al. Bovine surfactant therapy for patients with acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997, vol. 155, no. 4, pp. 1309-1315.
13. Hohlfeld J., Fabel H., Hamm H. The role of pulmonary surfactant in obstructive airways disease. *Eur. Respir. J.*, 1997, vol. 10, pp. 482-491.
14. 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.
15. Kelly H.W., Nelson H.S. Potential adverse effects of the inhaled corticosteroids. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2003, vol. 112, pp. 469-478.
16. Kurashima K., Fujimura M., Matsuda T., Kobayashi T. Surface activity of sputum from acute asthmatic patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997, vol. 155, pp. 1254-1259.
17. Kurashima K., Kobayashi T. A pilot study of surfactant inhalation in the treatment of asthmatic attack. *Allergy*, 1991, vol. 40, no. 2, pp. 160-163.
18. Miller M.R. et al. Standardisation of spirometry. *Eur. Resp. J.*, 2015, vol. 26, pp. 319-338.
19. Rosenberg O.A., Lebedeva E.S., Loshakova L.V., Shulga A. ed., Seiliev A.A., Volchkov V.A. Influence of long-term inhaled glucocorticoids on the lung surfactant phospholipid levels in rats. *Int. J. Biomed.*, vol. 6, no. 3, 2016, pp. 167-169.
20. Rossenberg O.A., Kirillov Y.A., Danilov L.N., Loshakova L.V., Lebedeva E.S., Shylga A.E., Ses T.P. The lung surfactant immune system response to intratracheal administration of "empty" liposomes. *J. of Liposome Research*, 1994, vol. 4, no. 1, pp. 203-212.
21. Rozenberg O.A. Pulmonary Surfactants for Acute and Chronic Lung Diseases (Part II). *Gen Reanimatol.*, 2014, vol. 10, no. 5, pp. 69-86.
22. Soll R., Ozek E. Multiple versus single doses of exogenous surfactant for the prevention or treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2009; 1: CD000141. doi: 10.1002/14651858.
23. Standardization of Lung Function Tests. Report Working Party European Community for Steel and Coal. Official statement of European Respiratory Society. *Eur. Respir. J.*, 1993, vol. 6, pp. 1-121.
24. Suissa S., Patenaude V., Lapi F., Ernst P. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax*, 2013, vol. 68, pp. 1029-1036. doi:10.1136/thoraxjnl-2012-202872.

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова» МЗ РФ.  
197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный,  
ул. Ленинградская, д. 70.

**Розенберг О. А.**

доктор медицинских наук, профессор,  
руководитель лаборатории медицинской биотехнологии.  
E-mail: rozenberg@biosurf.ru

**Сейлиев А. А.**

кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник  
лаборатории медицинской биотехнологии МЗ РФ.  
E-mail: asa@biosurf.ru

**Шульга А. Э.**

ведущий инженер лаборатории медицинской  
биотехнологии.  
E-mail: shulga@biosurf.ru

**Ловачева О. В.**

Национальный медицинский исследовательский центр  
фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний  
МЗ РФ,  
доктор медицинских наук, профессор,  
главный научный сотрудник.  
E-mail: olga.Lovacheva@yandex.ru

**Шаповалов К. Г.**

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская  
академия» МЗ РФ,  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой анестезиологии,  
реанимации и интенсивной терапии.  
E-mail: shkg26@mail.ru

ГУЗ «Краевая клиническая больница № 1» МЗ  
Забайкальского края,  
672038, г. Чита, ул. Коханского, д. 7.

**Акулова Е. А.**

врач анестезиолог-реаниматолог.  
E-mail: aloynochka\_akylova@mail.ru

**Степанова О. В.**

врач анестезиолог-реаниматолог.  
E-mail: olgastepanova06.91@mail.ru

## FOR CORRESPONDENCE:

A.M. Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical  
Technology,  
70, Leningradskaya St., Settlement of Pesochny, St. Petersburg,  
197758.

**O. A. Rozenberg**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Head of Medical Biotechnological Laboratory.  
Email: rozenberg@biosurf.ru

**A. A. Seyliev**

Candidate of Biological Sciences,  
Leading Researcher of Medical  
Biotechnological Laboratory.  
Email: asa@biosurf.ru

**A. E. Shulga**

Leading Engineer  
of Medical Biotechnological Laboratory.  
Email: shulga@biosurf.ru

**O. V. Lovacheva**

National Medical Research Center  
of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,  
Doctor of Medical Sciences,  
Professor,  
Head Researcher  
Email: olga.Lovacheva@yandex.ru

**K. G. Shapovalov**

Chita State Medical Academy,  
Doctor of Medical Sciences,  
Head of Anesthesiology  
and Intensive Care Department.  
Email: shkg26@mail.ru

Regional Clinical Hospital no.1,  
7, Kokhanskogo St.,  
Chita, 672038

**E. A. Akulova**

Anesthesiologist and Emergency Physician.  
Email: aloynochka\_akylova@mail.ru

**O. V. Stepanova**

Anesthesiologist and Emergency Physician.  
Email: olgastepanova06.91@mail.ru

Поступила 21.05.2018

Submitted as of 21.05.2018