

# Опыт применения ингаляционного сурфактанта в лечении обострения тяжелой бронхиальной астмы

**В.В. Гайнитдинова** , <https://orcid.org/0000-0001-9928-926X>, [gaynitdinova\\_v\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:gaynitdinova_v_v@staff.sechenov.ru)

**З.М. Мерзоева**, <https://orcid.org/0000-0002-3174-5000>, [zamira.merzoeva@bk.ru](mailto:zamira.merzoeva@bk.ru)

**Ван Хуэйсинь**, <https://orcid.org/0009-0009-3922-0186>, [wang2982334674@gmail.com](mailto:wang2982334674@gmail.com)

**Е.С. Айнетдинова**, <https://orcid.org/0000-0001-7986-8010>, [e-li1999@mail.ru](mailto:e-li1999@mail.ru)

**Т.У. Богатырева**, <https://orcid.org/0009-0005-0348-1772>, [bogatireva001@mail.ru](mailto:bogatireva001@mail.ru)

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

## Резюме

**Введение.** Бронхиальная обструкция при астме, возникающая вследствие сокращения гладкой мускулатуры, отека слизистой оболочки и гиперсекреции бронхиальной слизи, может быть частично обусловлена и нарушением функции легочного сурфактанта.

**Цель.** Оценить эффективность ингаляционной терапии сурфактантом у пациентов с обострением тяжелой бронхиальной астмы (ТБА) и определить факторы, ассоциированные с ответом на лечение.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 42 госпитализированных пациента  $\geq 18$  лет с обострением тяжелой бронхиальной астмы IV–V, которые в зависимости от получаемого лечения были разделены на основную и контрольную группы. Основная группа дополнительно к стандартному лечению обострения БА получала ингаляционный сурфактант по 75 мг через небулайзер два раза в сутки 5 дней. Наблюдение за пациентами осуществлялось в 2 этапа: в стационаре в течение 7 дней после рандомизации и через 6 мес. после окончания курса лечения.

**Результаты.** Исходно группы были сопоставимы по большинству параметров, однако в основной группе контроль симптомов астмы по шкале ACQ-5 был ниже (2,9 против 2,1;  $p = 0,001$ ). На фоне терапии ингаляционным сурфактантом наблюдалось значимое снижение баллов шкалы ACQ-5 уже через 3 дня с дальнейшим уменьшением до 1,5 балла через 7 дней и сохранением этого уровня через 6 мес. (в контрольной группе через 6 мес. – 2,4 балла;  $p < 0,001$ ). Потребность в препаратах скорой помощи в основной группе снизилась с 3,6 до 0,6 раза в сутки к 7-му дню (в контроле – с 3,0 до 2,1 раза соответственно;  $p < 0,001$ ). Показатели спирометрии (ОФВ<sub>1</sub>, МОС<sub>25-75%</sub>) в основной группе значительно улучшились через 7 дней и ОФВ<sub>1</sub> – через 6 мес., в то время как в контрольной группе отмечалось снижение ОФВ<sub>1</sub> через 6 мес. Также через 6 мес. после терапии ингаляционным сурфактантом взаимодействие «группа × время» было статистически значимым для ACQ-5, потребности в препаратах скорой помощи и большинства параметров ФВД ( $p < 0,05$ ). Уровни лейкоцитов и эозинофилов значимых межгрупповых различий не показали. Факторами, ассоциированными с эффективностью сурфактанта, оказались исходные значения МОС<sub>25%</sub> (ОШ = 0,963;  $p = 0,048$ ), МОС<sub>50%</sub> (ОШ = 0,948;  $p = 0,040$ ) и уровень лейкоцитов крови (ОШ = 0,446;  $p = 0,021$ ). Количество обострений через 6 мес. статистически значимо было меньше в основной группе после терапии ингаляционным сурфактантом, медиана составила 0,0 (0,0–1,0), в то время как в контрольной группе – 1,0 (1,0–1,0),  $p = 0,003$ .

**Выводы.** Ингаляционная терапия сурфактантом при обострении ТБА приводит к статистически значимому улучшению контроля ТБА, снижению потребности в препаратах скорой помощи, положительной динамике функциональных показателей легких и уменьшению частоты обострений в течение 6 мес. после лечения. Наиболее высокий шанс эффективности терапии отмечается у пациентов с более низкими исходными значениями МОС<sub>25%</sub>, МОС<sub>50%</sub> и уровня лейкоцитов крови.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, обострение, ингаляционный сурфактант, эффективность терапии, частота обострений

**Для цитирования:** Гайнитдинова ВВ, Мерзоева ЗМ, Ван Х, Айнетдинова ЕС, Богатырева ТУ. Опыт применения ингаляционного сурфактанта в лечении обострения тяжелой бронхиальной астмы. *Медицинский совет.* 2026;20(5):79–92. <https://doi.org/10.21518/ms2026-120>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Experience with inhaled surfactant in the treatment of severe bronchial asthma exacerbation

**Viliya V. Gaynitdinova** , <https://orcid.org/0000-0001-9928-926X>, [gaynitdinova\\_v\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:gaynitdinova_v_v@staff.sechenov.ru)

**Zamira M. Merzhoeva**, <https://orcid.org/0000-0002-3174-5000>, [zamira.merzoeva@bk.ru](mailto:zamira.merzoeva@bk.ru)

**Huixin Wang**, <https://orcid.org/0009-0009-3922-0186>, [wang2982334674@gmail.com](mailto:wang2982334674@gmail.com)

**Elizaveta S. Aynetdinova**, <https://orcid.org/0000-0001-7986-8010>, [e-li1999@mail.ru](mailto:e-li1999@mail.ru)

**Tamara U. Bogatyreva**, <https://orcid.org/0009-0005-0348-1772>, [bogatireva001@mail.ru](mailto:bogatireva001@mail.ru)

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119048, Russia

**Abstract**

**Introduction.** Bronchial obstruction in asthma, resulting from the contraction of smooth muscle, swelling of the mucous membrane, and hypersecretion of bronchial mucus, may also be partially attributed to impaired lung surfactant function.

**Aim.** To evaluate the efficacy of inhaled surfactant therapy in patients with severe bronchial asthma (SBA) exacerbation and to identify factors associated with treatment response.

**Materials and methods.** The study included 42 hospitalized patients aged  $\geq 18$  years with severe bronchial asthma exacerbation (IV–V), who were divided into study and control groups depending on the treatment received. In addition to standard management of asthma exacerbation, the study group received inhaled surfactant at a dose of 75 mg via nebulizer twice daily for 5 days. Patients were followed up at two stages: during hospitalization for 7 days after randomization, and 6 months after completion of the treatment course.

**Results.** At baseline, the groups were comparable in most parameters, except that asthma control assessed by the ACQ-5 questionnaire was lower in the main group (2.9 vs. 2.1;  $p = 0.001$ ). During inhaled surfactant therapy, a significant reduction in ACQ-5 score was observed as early as 3 days, with a further decrease to 1.5 points by day 7, and this level was maintained at 6 months (in the control group at 6 months – 2.4 points;  $p < 0.001$ ). The need for rescue medication in the main group decreased from 3.6 to 0.6 times per day by day 7 (in the control group – from 3.0 to 2.1 times per day, respectively;  $p < 0.001$ ). Spirometry parameters ( $FEV_1$ , MEF<sub>25–75%</sub>) significantly improved in the surfactant group at day 7, and  $FEV_1$  remained improved at 6 months, whereas in the control group  $FEV_1$  decreased at 6 months. Also 6 months after inhaled surfactant therapy the “group  $\times$  time” interaction was statistically significant for ACQ-5, rescue medication use, and most lung function parameters ( $p < 0.05$ ), indicating the superiority of surfactant therapy. Blood leukocyte and eosinophil levels showed no significant intergroup differences. Factors associated with the effectiveness of surfactant therapy were baseline MEF<sub>25%</sub> (OR = 0.963;  $p = 0.048$ ), baseline MEF<sub>50%</sub> (OR = 0.948;  $p = 0.040$ ), and baseline blood leukocyte count (OR = 0.446;  $p = 0.021$ ). The number of exacerbations over 6 months was significantly lower in the surfactant group, with a median of 0.0 (0.0–1.0), compared with 1.0 (1.0–1.0) in the control group ( $p = 0.003$ ).

**Conclusions.** Inhaled surfactant therapy in patients with severe bronchial asthma exacerbation leads to a statistically significant improvement in asthma control, reduction in rescue medication use, positive changes in lung function parameters, and a decrease in the frequency of exacerbations within 6 months after treatment. The highest chance of treatment effectiveness is observed in patients with lower baseline MEF<sub>25%</sub>, MEF<sub>50%</sub> and lower blood leukocyte count.

**Keywords:** bronchial asthma, exacerbation, inhaled surfactant, treatment effectiveness, exacerbation frequency

**For citation:** Gaynitdinova VV, Merzhoeva ZM, Wang H, Aynetdinova ES, Bogatyreva TU. Experience with inhaled surfactant in the treatment of severe bronchial asthma exacerbation. *Meditsinskiy Sovet.* 2026;20(5):79–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2026-120>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**ВВЕДЕНИЕ**

Бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространенных хронических обструктивных заболеваний легких и представляет глобальную проблему для здравоохранения [1]. Это заболевание характеризуется хроническим воспалением нижних дыхательных путей и проявляется такими симптомами, как свистящее дыхание, одышка, приступы удушья и кашель [2]. На развитие астмы влияет генетическая предрасположенность, воздействие раздражителей или аллергенов и инфекции дыхательных путей. Большую роль играют особенность и сила врожденного и адаптивного иммунного ответа [3, 4].

Бронхиальная обструкция при астме, возникающая вследствие сокращения гладкой мускулатуры, отека слизистой оболочки и гиперсекреции бронхиальной слизи, может быть частично обусловлена и нарушением функции легочного сурфактанта. За последнее десятилетие появились прямые и косвенные доказательства того, что сурфактант участвует в регуляции диаметра дыхательных путей и модулирует аллергическое воспаление [5, 6].

Легочный сурфактант представлен поверхностно-активными белками А, В, С и D (SP-A, SP-B, SP-C и SP-D), секретируемыми пневмоцитами II типа, которые снижают поверхностное натяжение в периферических дыхательных путях легких на границе раздела «воздух – жидкость» и модулируют иммунологические реакции легких [4, 6].

Выработка сурфактантных белков обычно определяется как генетическими (однонуклеотидные полиморфизмы) факторами, так и факторами окружающей среды, влияющими на процессы, участвующие в развитии астмы [7, 8]. SP-D напрямую связывается с поверхностью эозинофилов, что приводит к ингибированию образования внеклеточной ловушки и уменьшению воспаления дыхательных путей. В нескольких исследованиях были получены данные, указывающие на взаимосвязь уровня SP-D с тяжестью астмы, что указывает на потенциальную связь с более тяжелым или неконтролируемым течением заболевания. Известно, что уровень SP-D в сыворотке крови коррелирует с показателями воспаления и повышен у пациентов с аллергией, у которых после контакта с аллергеном возникает реакция, сопровождающаяся более выраженным эозинофильным воспалением дыхательных путей [9, 10].

Есть данные, что сурфактант также улучшает дренаж бронхов, оптимизируя транспортировку частиц и бактерий из периферических отделов дыхательных путей в более центральные [9], в т. ч. за счет увеличения частоты движения ресничек [10]. Кроме того, сурфактант повышает активность альвеолярных макрофагов, угнетает экспрессию цитокинов полиморфноядерными лейкоцитами (в т. ч. эозинофилами); улучшает мукоцилиарный клиренс, защищает альвеолярный эпителий от повреждений химическими и физическими агентами, восстанавливает функции местного врожденного и приобретенного иммунитета.

Интересно, что экзогенное введение сурфактанта снижает реакцию дыхательных путей на ингаляционные, но не на системные бронхоконстрикторные стимулы у крыс, что указывает на наличие барьера в дыхательных путях для диффузии лекарственных средств [11]. Недавно было показано, что экзогенное введение фосфолипидов крысам подавляет нейронную активность раздражающих рецепторов бронхов [12]. Это может подтвердить гипотезу о возможной связи между гиперреактивностью дыхательных путей и балансом сурфактанта в них.

Все больше экспериментальных данных свидетельствует о том, что дисфункция сурфактанта, вызванная причинами, вызывающими астму или являющимися ее следствием, может приводить к сужению дыхательных путей и обострению астмы. Обострения БА могут развиваться как у пациентов с уже установленным диагнозом «БА», так и быть первым проявлением заболевания вне зависимости от его тяжести. Чаще всего обострения возникают при трудно контролируемой БА и могут развиваться в считанные минуты/часы или в течение нескольких дней. Препаратами первой линии при обострении БА являются короткодействующие  $\beta_2$ -агонисты (КДБА) и антихолинэргетики (КДАХ), ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) (предпочтительно через небулайзер), системные глюкокортикостероиды (СГКС) и оксигенотерапия. Назначение СГКС особенно показано при наличии признаков дыхательной недостаточности, если начальная терапия не обеспечила длительного улучшения и предшествующие обострения требовали назначения СГКС. У пациентов с тяжелым обострением БА, неспособных принимать препараты *per os* вследствие выраженной одышки или проведения респираторной поддержки, рекомендуется парентеральное введение СГКС [13]. Ограниченные исследования показывают, что введение экзогенного сурфактанта может оказывать благоприятное фармакологическое воздействие на пациентов с астмой, возможно, за счет двух разных механизмов. С одной стороны, он может восстановить эндогенную поверхностную активность, а с другой – должным образом модулировать иммунную систему.

Поскольку лечение обострений бронхиальной астмы остается клинической проблемой, необходимы дальнейшие исследования патофизиологии и терапии для улучшения течения астмы, качества жизни пациентов, уменьшения частоты и тяжести обострений.

В связи с этим **целью** исследования является оценка эффективности ингаляционной терапии сурфактантом у пациентов с обострением тяжелой бронхиальной астмы (ТБА) и определение факторов, ассоциированных с ответом на лечение.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проспективное рандомизированное одноцентровое клиническое исследование эффективности ингаляционного сурфактанта в комплексной терапии обострения тяжелой бронхиальной астмы.

### Пациенты

В исследование было включено 42 госпитализированных пациента  $\geq 18$  лет с обострением тяжелой бронхиальной астмы после подписания информированного согласия. Все пациенты имели документально подтвержденный диагноз «бронхиальная астма» на основании клинических критериев, для поддержания контроля симптомов заболевания получали терапию, соответствующую IV–V ступени GINA. Наблюдение за пациентами осуществлялось в 2 этапа: в стационаре в течение 7 дней после рандомизации и через 6 мес. после окончания курса лечения.

#### Критерии включения:

- обострение ТБА и наличие следующих клинических и лабораторных проявлений заболевания: эпизоды нарастающей одышки, кашля, свистящих хрипов или заложенности в грудной клетке, учащение приступов удушья, сопровождающихся снижением пиковой скорости выдоха (ПСВ) и объема форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ<sub>1</sub>), требующие изменений обычного режима;
- подписание субъектом исследования либо его законным представителем формы добровольного информированного согласия, подтверждающего понимание им хода исследования и его согласие на участие в нем;
- готовность выполнять все процедуры исследования и быть доступным на весь период исследования.

#### Критерии исключения:

- наличие тяжелых заболеваний легких, которые влияют на терапию обострения ТБА (интерстициальные заболевания легких, ХОБЛ; бронхоэктазы; муковисцидоз, рак легкого);
- аллергическая реакция на ингаляции лекарственного препарата Сурфактант БЛ;
- участие в другом клиническом исследовании.

Исследуемые пациенты, вне зависимости от эндотипа БА, методом «случай–контроль» были разделены на 2 группы:

Основная группа (экспериментальная) ( $n = 27$ ) в дополнение к стандартной терапии обострения ТБА получала ингаляции с использованием эмульсии сурфактанта (Сурфактант БЛ (МНН таурактант), лиофилизат для приготовления эмульсии для эндотрахеального, эндобронхиального и ингаляционного введения, 75 мг; ООО «АКСЕЛЬФАРМ»; Россия) через небулайзер по следующей схеме: с первого по пятый день ингаляции с использованием эмульсии сурфактанта (75 мг), разведенного в 5 мл 0,9%-ного раствора хлорида натрия через каждые 12 ч.

Контрольная группа ( $n = 15$ ) получала стандартную терапию обострения ТБА согласно национальным клиническим рекомендациям по БА (2024).

### Методы исследования

У всех больных оценивались демографические показатели, аллергический анамнез, индекс массы тела, симптомы заболевания, данные объективного, лабораторного (общий анализ крови с подсчетом относительного и абсолютного количества эозинофилов, С-реактивный белок (СРБ), общий иммуноглобулин E (IgE)) и инструментального (спирометрия, компьютерная томография органов грудной клетки) исследований.

В период наблюдения в стационаре проводился ежедневный мониторинг состояния пациентов, включающий физикальный осмотр с измерением  $SpO_2$ , оценку контроля симптомов астмы с помощью шкалы ACQ-5, общий анализ крови (ОАК) с подсчетом уровня эозинофилов. Исследование С-реактивного белка и исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводились исходно и через 7 дней.

Через 6 мес. после выписки проводились мониторинг контроля симптомов БА с помощью шкалы ACQ-5, исследование функции внешнего дыхания (ФЖЕЛ,  $ОФВ_{1,}$ ,  $ОФВ_{1,}/$ ФЖЕЛ), анализ частоты обострений.

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался для оценки питательного статуса пациентов по общепринятой формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}.$$

Оценка контроля бронхиальной астмы проводилась с помощью опросника по контролю симптомов ACQ 5 [14].

Спирометрия проводилась по показателям: форсированная жизненная емкость легких выдоха (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду ( $ОФВ_{1,}$ ), объем форсированного выдоха за первую секунду/форсированная жизненная емкость легких выдоха ( $ОФВ_{1,}/$ ФЖЕЛ); пиковая объемная скорость выдоха (ПОС), максимальная объемная скорость при выдохе 25% ФЖЕЛ ( $МОС_{25,}$ ), максимальная объемная скорость при выдохе 50% ФЖЕЛ ( $МОС_{50,}$ ), максимальная объемная скорость при выдохе 75% ФЖЕЛ ( $МОС_{75,}$ ). Результаты оценивались в сопоставлении с должными величинами, рассчитанными по формулам Европейского сообщества стали и угля [15]. Измерения проводились на оборудовании бодиплетизмографа Q-box Cosmed, Италия.

Компьютерная томография легких проводилась на спиральном компьютерном томографе Aquillion TSX-101A (Toshiba Medical Medical Systems), толщина среза – 1 мм, pitch – 1,5.

### Статистическая обработка

Статистический анализ проводился в программном обеспечении RStudio на языке программирования R (версия 2025.05.1+513). Количественные переменные были представлены в виде медианы и 25-го и 75-го квартилей ( $Q_1$  и  $Q_3$  соответственно). Сравнение количественных переменных в двух независимых выборках проводилось при помощи критерия Манна – Уитни. В случае равенства медиан и статистически значимых различий количественных переменных они дополнительно представлялись в виде средних значений для более наглядной оценки разницы показателей с их сравнением с использованием t-критерия Стьюдента.

Категориальные переменные были представлены в виде абсолютных значений (n) и частотных характеристик (%). Сравнение категориальных переменных в двух независимых выборках проводилось с использованием критериев хи-квадрат, хи-квадрат с поправкой Йейтса (при ожидаемых частотах менее 10, но не менее 5), точный критерий Фишера (при ожидаемых частотах менее 5).

Для оценки динамики количественных показателей во времени с учетом повторных измерений у одних и тех же пациентов использовались линейные смешанные модели

(Linear Mixed Models, LMM). Статистическая значимость фиксированных эффектов оценивалась с использованием ANOVA. Для интерпретации эффектов рассчитывались LS-средние (estimated marginal means) с 95%-ным доверительными интервалами (ДИ). Дополнительно проводился post-hoc-анализ с использованием апостериорных попарных сравнений: сравнение групп внутри каждого временного интервала, сравнение временных точек внутри каждой группы. Коррекция множественных сравнений осуществлялась по методу Холма – Бонферрони.

Для выявления факторов, ассоциированных с эффективностью терапии, проводился однофакторный логистический регрессионный анализ. Результаты регрессии представлены в виде отношений шансов (ОШ) с 95% ДИ. Для количественных предикторов, статистически значимых в однофакторной логистической регрессии, дополнительно выполнялся ROC-анализ с целью оценки их дискриминационной способности. Для каждого показателя рассчитывались: площадь под ROC-кривой (AUC) с 95% ДИ (bootstrap-метод), оптимальная точка отсечения (cut-off), определяемая по максимальному значению индекса Юдена, чувствительность и специфичность в выбранной точке отсечения с 95% ДИ (bootstrap-метод). С учетом полученных пороговых значений количественные предикторы дополнительно бинаризовались ( $\leq$  cut-off /  $>$  cut-off) и повторно анализировались с помощью однофакторной логистической регрессии.

Критический уровень статистической значимости принимался равным  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе настоящего исследования мы выполнили сравнительную оценку основных клинико-лабораторных и инструментальных параметров пациентов контрольной и основной групп до начала лечения. Результаты представлены в *табл. 1*. Как видно из представленной *табл. 1*, практически по всем параметрам пациенты оказались сопоставимы, за исключением результатов опросника ACQ-5. Было установлено, что пациенты основной группы, получающие лечение сурфактантом, набирают в среднем 2,9 балла по данному опроснику, в то время как пациенты контрольной группы – 2,1 балла ( $p = 0,001$ ), что говорит о более неконтролируемом течении БА до начала лечения в исследуемой группе.

Через 3 дня после начала терапии отмечалось выраженное снижение ACQ-5 в основной группе с 2,9 балла до 2,1 балла, причем данное снижение оказалось статистически значимым ( $p < 0,001$ ), а результаты через 3 дня после терапии в основной группе оказались сопоставимы с контрольной группой, где средние значения ACQ-5 не изменились. Через 7 дней после терапии ACQ-5 в основной группе снизился до 1,5 балла, что также было статистически значимым как при сравнении с результатами до терапии, так и при сравнении с результатом через 3 дня после терапии. Снижение ACQ-5 через 7 дней в контрольной группе оказалось статистически незначимым. Через 6 мес. после проведенной терапии ACQ-5 в основной группе составил 1,5 балла, в то время как в группе

- **Таблица 1.** Сравнительный анализ основных клинико-лабораторных и инструментальных параметров пациентов
- **Table 1.** Comparative analysis of clinical and laboratory, and instrumental findings of patients

Параметр	Основная группа, n = 27	Контрольная группа, n = 15	p
Возраст, лет, медиана (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	50,0 (47,0–60,5)	54,0 (47,0–61,5)	0,581
Пол			1,000***
Женский, % (n)	81,5% (22)	80,0% (12)	
Мужской, % (n)	18,5% (5)	20,0% (3)	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , медиана (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	31,2 (30,0–25,0)	35,1 (31,5–37,3)	0,227
Ожирение, % (n)	85,2% (23)	86,7% (13)	1,000***
Атопический фенотип, % (n)	66,7% (18)	46,7% (7)	0,349**
Неатопический фенотип, % (n)	33,3% (9)	33,3% (5)	1,000***
Эозинофильный фенотип, % (n)	48,1% (13)	33,3% (5)	0,546**
АСQ-5, баллы, медиана (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	2,1 (1,9–2,4)	2,9 (2,7–3,0)	<b>0,001</b>
ОФВ <sub>1</sub> , л, медиана (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	1,7 (1,0–2,0)	1,6 (1,3–1,9)	0,733
ОФВ <sub>1</sub> , %, медиана (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	59,0 (42,0–73,0)	68,0 (60,0–83,0)	0,112
ФЖЕЛ, л, медиана (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	2,6 (2,0–3,2)	2,4 (2,2–3,0)	0,793
ФЖЕЛ, %, медиана (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	81,0 (65,5–90,5)	91,0 (73,0–107,5)	0,172
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %, медиана (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	60,0 (51,9–73,5)	66,6 (56,1–73,1)	0,572
МОС <sub>25%</sub> , л/с, медиана (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	1,9 (1,0–2,3)	2,4 (1,3–3,2)	0,394
МОС <sub>25%</sub> , %, медиана (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	34,5 (21,5–66,5)	39,0 (29,0–63,3)	0,798
МОС <sub>50%</sub> , л/с, медиана (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	0,8 (0,5–1,8)	1,5 (0,9–1,9)	0,428
МОС <sub>50%</sub> , %, медиана (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	28,0 (16,8–45,8)	45,5 (21,5–48,0)	0,487
МОС <sub>75%</sub> , л/с, медиана (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	0,4 (0,3–0,6)	0,4 (0,3–0,7)	0,968
МОС <sub>75%</sub> , %, медиана (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	23,0 (18,0–39,8)	31,5 (18,5–39,5)	0,589
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> г/л, медиана (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	7,6 (6,5–8,9)	8,7 (7,7–11,3)	0,138
Эозинофилы абс., кл/мкл, медиана (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	220,0 (90,0–440,0)	170,0 (45,0–253,0)	0,287
Потребность в препаратах скорой помощи, количество в сутки, медиана (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	3,0 (3,0–5,0)	3,0 (2,0–4,0)	0,192

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, АСQ-5 – шкала оценки контроля, ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за первую секунду, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких выдоха, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ – объем форсированного выдоха за первую секунду/форсированная жизненная емкость легких выдоха, МОС<sub>25-75%</sub> – максимальная объемная скорость при выдохе 25–75% ФЖЕЛ.

контроля – 2,4 балла (p < 0,001), что говорит о более контролируемом течении БА после лечения в группе лечения сурфактантом (табл. 2).

На следующем этапе работы мы оценили динамику показателя АСQ-5 через 6 мес. после лечения. Парное сравнение результатов между всеми точками наблюдения показано в табл. 3. Как было сказано выше, АСQ-5 в основной группе до терапии был ниже, чем в контрольной группе, что подтверждалось также и при оценке LS-средних значений. Средняя разница АСQ-5 до начала терапии составила 0,719 и была статистически значимой (p < 0,001).

Графическое представление динамики изменения АСQ-5 показано на рис. 1. На представленном рис. 1 видно, что АСQ-5 в основной группе неуклонно снижается (p для общей динамики изменения основной группы < 0,001), в то время как в контрольной группе отмечается незначительное снижение, а затем рост данного показателя (p для общей динамики изменений исследуемой группы – 0,069). При оценке взаимодействия группы лечения и времени наблюдения с использованием линейной смешанной модели с фиксированными эффектами было показано, что взаимодействие «группа и время наблюдения» оказалось статистически значимым (p < 0,001), что указывает на различную динамику изменения результатов по шкале АСQ-5

- **Таблица 2.** Сравнительная характеристика баллов по шкале АСQ-5 в основной и контрольной группах в динамике. Данные представлены в виде LS-средних и 95% ДИ
- **Table 2.** Comparative characteristics of АСQ-5 scores in the treatment group and control group over time. Data are presented as LS means and 95% CI.

Контроль симптомов по шкале АСQ-5, баллы	Основная группа	Контрольная группа	Δ (95% ДИ)	p
До терапии	2,9 (2,7–3,0)	2,1 (1,9–2,4)	-0,719 (-1,087; -0,350)	<b>0,001</b>
Через 3 дня	2,1 (1,9–2,3)	2,1 (1,9–2,4)	0,070 (-0,299; 0,439)	0,707
Через 7 дней	1,5 (1,3–1,7)	1,9 (1,6–2,1)	0,315 (-0,054; 0,684)	<b>0,051</b>
Через 6 мес.	1,5 (1,2–1,8)	2,4 (2,1–2,7)	0,915 (0,486; 1,345)	<b>&lt;0,001</b>

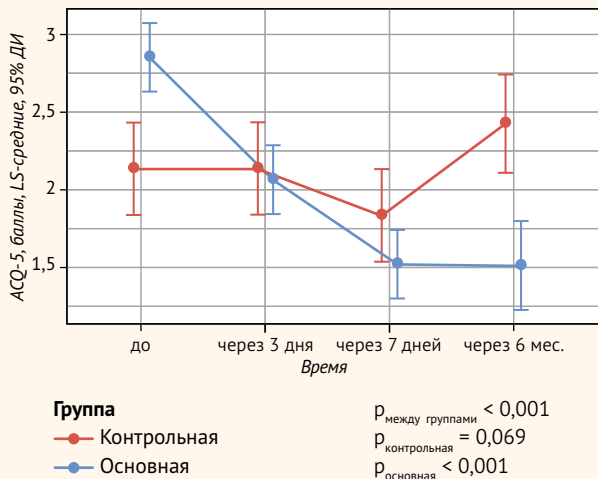
- **Таблица 3.** Уровни значимости p для попарных сравнений показателей АСQ между временными точками в каждой группе
- **Table 3.** Significance levels (p) for pairwise comparisons of АСQ scores between time points in each group

Период наблюдения	Контрольная группа	Основная группа
До лечения – 3 дня	0,999	<b>&lt;0,001</b>
До лечения – 7 дней	0,788	<b>&lt;0,001</b>
До лечения – 6 мес.	0,788	<b>&lt;0,001</b>
3 дня – 7 дней	0,788	<b>0,002</b>
3 дня – 6 мес.	0,788	<b>0,006</b>
7 дней – 6 мес.	0,049	0,958

во времени в основной и контрольной группе, показывая преимущества в группе лечения сурфактантом.

На следующем этапе работы мы оценили динамику потребности в препаратах скорой помощи (количество раз в сутки) (табл. 4). Парное сравнение результатов между всеми точками наблюдения показано в табл. 5. При исходно сопоставимой потребности в препаратах скорой

- **Рисунок 1.** Динамика изменений ACQ-5 в основной и контрольной группах
- **Figure 1.** Changes in ACQ-5 scores in the treatment group and control group



- **Таблица 4.** Сравнительная оценка потребности в препаратах скорой помощи (количество раз в день) в основной и контрольной группах в динамике. Данные представлены в виде LS-средних и 95% ДИ

● **Table 4.** Comparative evaluation of rescue medication needs (number of times per day) in the treatment group and control group over time. Data are presented as LS means and 95% CI.

Потребность в препаратах скорой помощи, количество раз в день	Основная группа	Контрольная группа	$\Delta$ (95% ДИ)	p
До лечения	3,6 (3,1–4,0)	3,0 (2,4–3,6)	-0,6 (-1,3; 0,1)	0,115
Через 3 дня	1,6 (1,1–2,0)	2,8 (2,2–3,4)	1,2 (0,5; 1,9)	<0,001
Через 7 дней	0,6 (0,1–1,0)	2,1 (1,6–2,7)	1,6 (0,9; 2,3)	<0,001

- **Таблица 5.** Уровни значимости p для парных сравнений потребности в препаратах скорой помощи у пациентов основной и контрольной групп

● **Table 5.** Significance levels (p) for pairwise comparisons of rescue medication needs in patients in the treatment group and control group

Период наблюдения	Основная группа	Контрольная группа
До лечения – 3 дня	<0,001	0,568
До лечения – 7 дней	<0,001	0,045
3 дня – 7 дней	<0,001	0,120

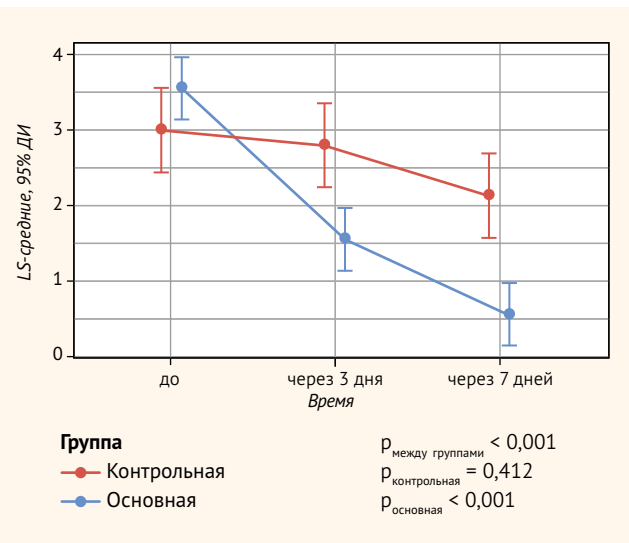
помощи (3,6 и 3,0 раза в день в основной и контрольной группе соответственно,  $p = 0,015$ ) уже через 3 дня после терапии у пациентов основной группы потребность в препаратах скорой помощи снизилась до 1,6 раза в сутки и оказалась ниже, чем у пациентов контрольной группы (2,8 раза в сутки). Через 7 дней отмечалось дальнейшее снижение потребности в препаратах скорой помощи до 0,6 раза в сутки, что оказалось статистически значимо меньше, чем в контрольной группе (2,1 раза в сутки,  $p < 0,001$ ).

Графическое представление динамики потребности в препаратах скорой помощи показано на рис. 2. На представленном рис. 2 видно, что потребность в препаратах скорой помощи в основной группе неуклонно снижается ( $p$  для общей динамики изменения исследуемой группы < 0,001), в то время как в контрольной группе отмечается плавное снижение, которое оказалось статистически незначимым ( $p$  для общей динамики изменений исследуемой группы – 0,412). При оценке взаимодействия группы лечения и времени наблюдения с использованием линейной смешанной модели с фиксированными эффектами было показано, что взаимодействие «группа и время наблюдения» оказалось статистически значимым ( $p < 0,001$ ), что указывает на различную динамику изменения потребности в препаратах скорой помощи во времени в основной и контрольной группе (рис. 2), показывая преимущества лечения сурфактантом.

На следующем этапе работы мы оценили динамику показателей ФВД (табл. 6). Парное сравнение результатов между всеми точками наблюдения показано в табл. 7, 8. Как видно из представленной табл. 7, практически все показатели ФВД между группами были сопоставимы, за исключением  $MOC_{50\%}$ , л/с, который как до терапии, так и через 7 дней после был выше в основной группе.

При парном сравнении показателей ФВД оказалось, что в основной группе отмечается статистически значимое повышение показателя  $ОФV_1$  (измеренного как в литрах,

- **Рисунок 2.** Динамика изменений потребности в препаратах скорой помощи в основной и контрольной группах
- **Figure 2.** Changes in rescue medication needs in the treatment group and control group



● **Таблица 6.** Сравнительная характеристика показателей функции внешнего дыхания в основной и контрольной группах в динамике. Данные представлены в виде LS-средних и 95% ДИ

● **Table 6.** Comparative characteristics of pulmonary function test results in the treatment group and control group over time. Data are presented as LS means and 95% CI.

Функция внешнего дыхания	Основная группа	Группа контроля	р
ОФВ <sub>1</sub> , л, до терапии	1,7 (1,4–2,0)	1,8 (1,4–2,2)	0,634
ОФВ <sub>1</sub> , л, через 7 дней	2,0 (1,7–2,3)	1,9 (1,5–2,3)	0,753
ОФВ <sub>1</sub> , л, через 6 мес.	2,0 (1,7–2,3)	1,6 (1,2–2,1)	0,195
ОФВ <sub>1</sub> , %, до терапии	59,1 (51,0–67,1)	71,1 (60,3–81,9)	0,080
ОФВ <sub>1</sub> , %, через 7 дней	68,4 (60,4–76,5)	74,7 (63,9–85,5)	0,359
ОФВ <sub>1</sub> , %, через 6 мес.	70,3 (61,1–79,6)	62,6 (51,5–73,7)	0,286
ФЖЕЛ, л, до терапии	2,7 (2,3–3,0)	2,7 (2,3–3,2)	0,899
ФЖЕЛ, л, через 7 дней	2,8 (2,5–3,2)	2,8 (2,3–3,3)	0,971
ФЖЕЛ, л, через 6 мес.	2,7 (2,3–3,1)	2,7 (2,2–3,2)	0,984
ФЖЕЛ, %, до терапии	81,1 (73,9–88,3)	90,2 (80,5–99,9)	0,138
ФЖЕЛ, %, через 7 дней	85,8 (78,6–93,0)	91,4 (81,7–101,1)	0,356
ФЖЕЛ, %, через 6 мес.	80,6 (70,6–90,7)	82,4 (73,1–93,9)	0,695
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %, до терапии	63,9 (57,2–70,5)	66,0 (57,0–75,0)	0,704
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %, через 7 дней	63,9 (57,2–70,6)	66,2 (57,2–75,2)	0,676
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %, через 6 мес.	67,6 (59,5–75,7)	65,8 (56,5–75,2)	0,775
МОС <sub>25%</sub> л/с до терапии	2,1 (1,5–2,7)	2,4 (1,3–3,5)	0,651
МОС <sub>25%</sub> л/с через 7 дней	2,5 (1,9–3,1)	2,8 (1,7–3,8)	0,684
МОС <sub>25%</sub> % до терапии	44,6 (34,6–54,6)	45,4 (31,7–59,0)	0,930
МОС <sub>25%</sub> % через 7 дней	54,8 (44,8–64,8)	47,9 (34,2–61,5)	0,412
МОС <sub>50%</sub> л/с до терапии	1,3 (-3,7; 6,3)	17,1 (10,3–23,9)	<b>&lt;0,001</b>
МОС <sub>50%</sub> л/с через 7 дней	1,7 (-3,3; 6,6)	17,6 (10,9–24,4)	<b>&lt;0,001</b>
МОС <sub>50%</sub> % до терапии	39,9 (25,1–40,7)	36,8 (26,2–47,4)	0,558
МОС <sub>50%</sub> % через 7 дней	41,0 (33,2–48,8)	38,4 (27,7–49,0)	0,684
МОС <sub>75%</sub> л/с до терапии	0,5 (0,3–0,7)	0,5 (0,2–0,8)	0,802
МОС <sub>75%</sub> л/с через 7 дней	0,6 (0,5–0,8)	0,6 (0,2–0,9)	0,650
МОС <sub>75%</sub> % до терапии	31,0 (23,8–38,2)	31,2 (21,4–41,1)	0,967
МОС <sub>75%</sub> % через 7 дней	39,5 (32,3–46,7)	34,8 (25,0–44,6)	0,443

Примечание: ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за первую секунду, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких выдоха, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ – объем форсированного выдоха за первую секунду/форсированная жизненная емкость легких выдоха.

так и в %) через 7 дней и через 6 мес. по сравнению со значениями до начала терапии. Общая динамика данных показателей оказалась статистически значимой ( $p < 0,001$ ). В контрольной группе изменение ОФВ<sub>1</sub> через 7 дней оказалось статистически незначимым, в то время как через 6 мес. отмечалось статистически значимое снижение ОФВ<sub>1</sub> с 71,1 до 62,6% ( $p = 0,025$ ). Все показатели МОС в основной группе статистически значимо увеличились, в то время как в контрольной группе статистически значимое увеличение МОС отмечалось только для МОС<sub>25%</sub> и МОС<sub>50%</sub>.

● **Таблица 7.** Уровни значимости  $p$  для попарных сравнений показателей функции внешнего дыхания у пациентов основной и контрольной групп

● **Table 7.** Significance levels ( $p$ ) for pairwise comparisons of pulmonary function test results in patients of the treatment group and control group

Функция внешнего дыхания	До терапии – 7 дней	До терапии – 6 мес.	7 дней – 6 мес.	р общая
Основная				
ОФВ <sub>1</sub> , л	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,894	<b>&lt;0,001</b>
ОФВ <sub>1</sub> , %	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,002</b>	0,565	<b>&lt;0,001</b>
ФЖЕЛ, л	0,618	0,997	0,757	0,401
ФЖЕЛ, %	0,586	0,926	0,621	0,361
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %	0,992	0,772	0,772	0,482
Контрольная				
ОФВ <sub>1</sub> , л	0,118	<b>0,050</b>	<b>0,001</b>	<b>0,002</b>
ОФВ <sub>1</sub> , %	0,240	<b>0,025</b>	<b>0,002</b>	<b>0,002</b>
ФЖЕЛ, л	1,000	1,000	1,000	0,677
ФЖЕЛ, %	0,803	0,400	0,396	0,281
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %	1,000	1,000	1,000	0,993

Примечание: ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за первую секунду, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких выдоха, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ – объем форсированного выдоха за первую секунду/форсированная жизненная емкость легких выдоха.

● **Таблица 8.** Уровни значимости  $p$  для попарных сравнений МОС<sub>25-75%</sub> у пациентов основной и контрольной групп в период до терапии – 7 дней

● **Table 8.** Significance levels ( $p$ ) for pairwise comparisons of MEF<sub>25-75%</sub> in patients of the treatment group and control group within the 7-day pre-therapy period

Максимальная объемная скорость	До терапии – 7 дней
Основная группа	
МОС <sub>25%</sub> л/с	<b>&lt;0,001</b>
МОС <sub>25%</sub> %	<b>&lt;0,001</b>
МОС <sub>50%</sub> л/с	<b>&lt;0,001</b>
МОС <sub>50%</sub> %	<b>&lt;0,001</b>
МОС <sub>75%</sub> л/с	<b>0,015</b>
МОС <sub>75%</sub> %	<b>&lt;0,001</b>
Контрольная группа	
МОС <sub>25%</sub> л/с	<b>0,019</b>
МОС <sub>25%</sub> %	0,321
МОС <sub>25%</sub> л/с	<b>0,002</b>
МОС <sub>50%</sub> %	0,414
МОС <sub>75%</sub> л/с	0,308
МОС <sub>75%</sub> %	<b>0,066</b>

Примечание: МОС<sub>25-75%</sub> – максимальная объемная скорость при выдохе 25–75% ФЖЕЛ.

Графическое представление различных показателей ФВД показано на рис. 3, 4, где также оценивается взаимодействие между группой лечения и временем наблюдения (т. е. различия динамик между группами). При оценке взаимодействия группы лечения и времени наблюдения с использованием линейной смешанной модели с фиксированными эффектами было показано, что взаимодействие «группа и время наблюдения» оказалось статистически значимым для  $ОФВ_1$  (в л и %) ( $p < 0,001$  для каждого из них), а также для показателей МОС 25%, % ( $p = 0,017$ ), МОС 50%, % ( $p = 0,009$ ) и МОС 75%, % ( $p = 0,042$ ), что указывает на различную динамику изменения данных показателей ФВД в основной и контрольной группе (рис. 4), показывая преимущества лечения сурфактантом.

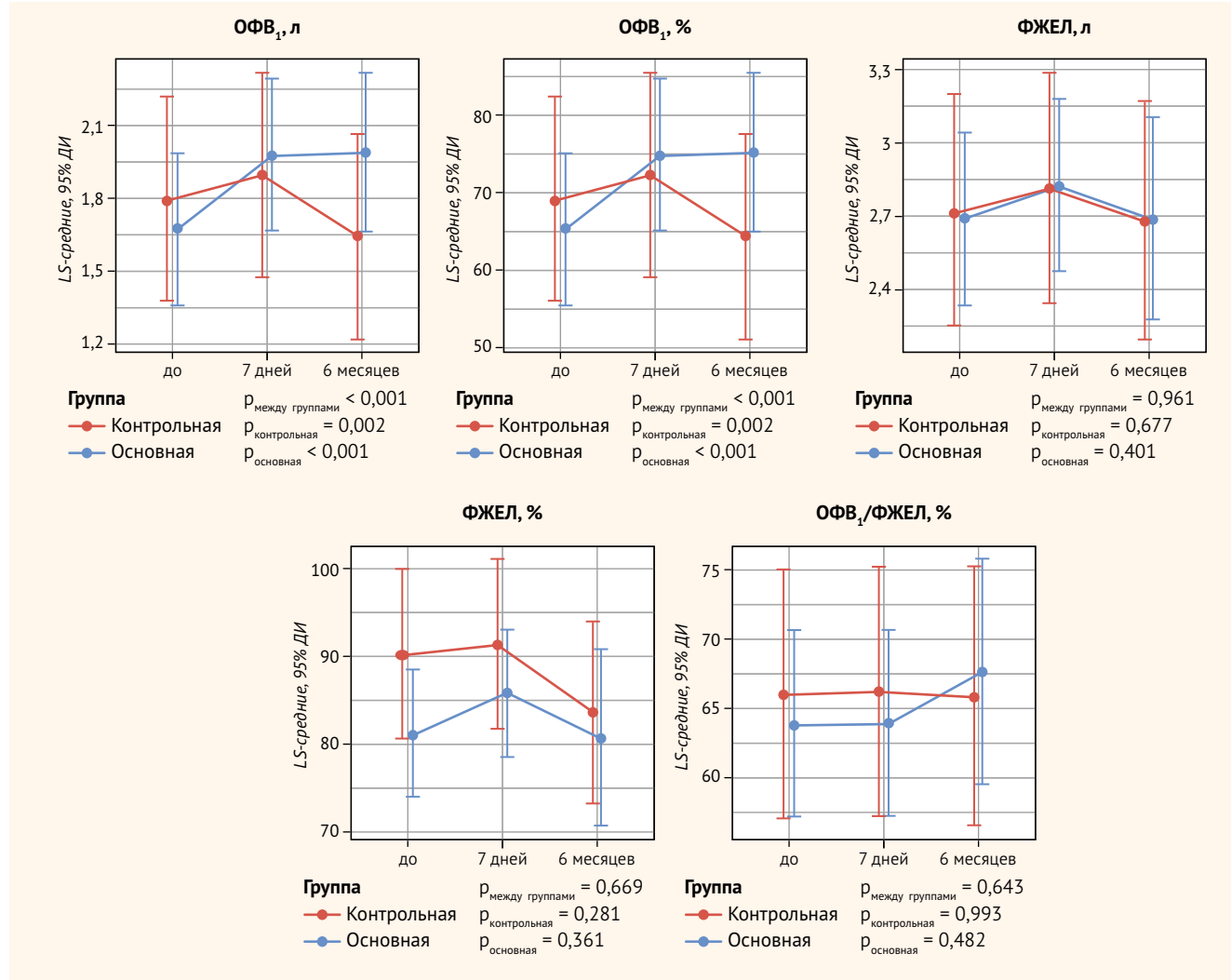
На следующем этапе работы мы оценили динамику показателей лейкоцитов и эозинофилов до терапии и через 7 дней после (табл. 9). Как видно из представленной табл. 9, статистически значимых различий данных показателей между основной и контрольной группой выявлено не было.

Графическое представление динамики изменений лейкоцитов и эозинофилов представлено на рис. 5.

При оценке взаимодействия группы лечения и времени наблюдения с использованием линейной смешанной модели с фиксированными эффектами было показано, что взаимодействие «группа и время наблюдения» как для лейкоцитов, так и для эозинофилов оказалось статистически незначимым ( $p = 0,760$  и  $p = 0,749$ ).

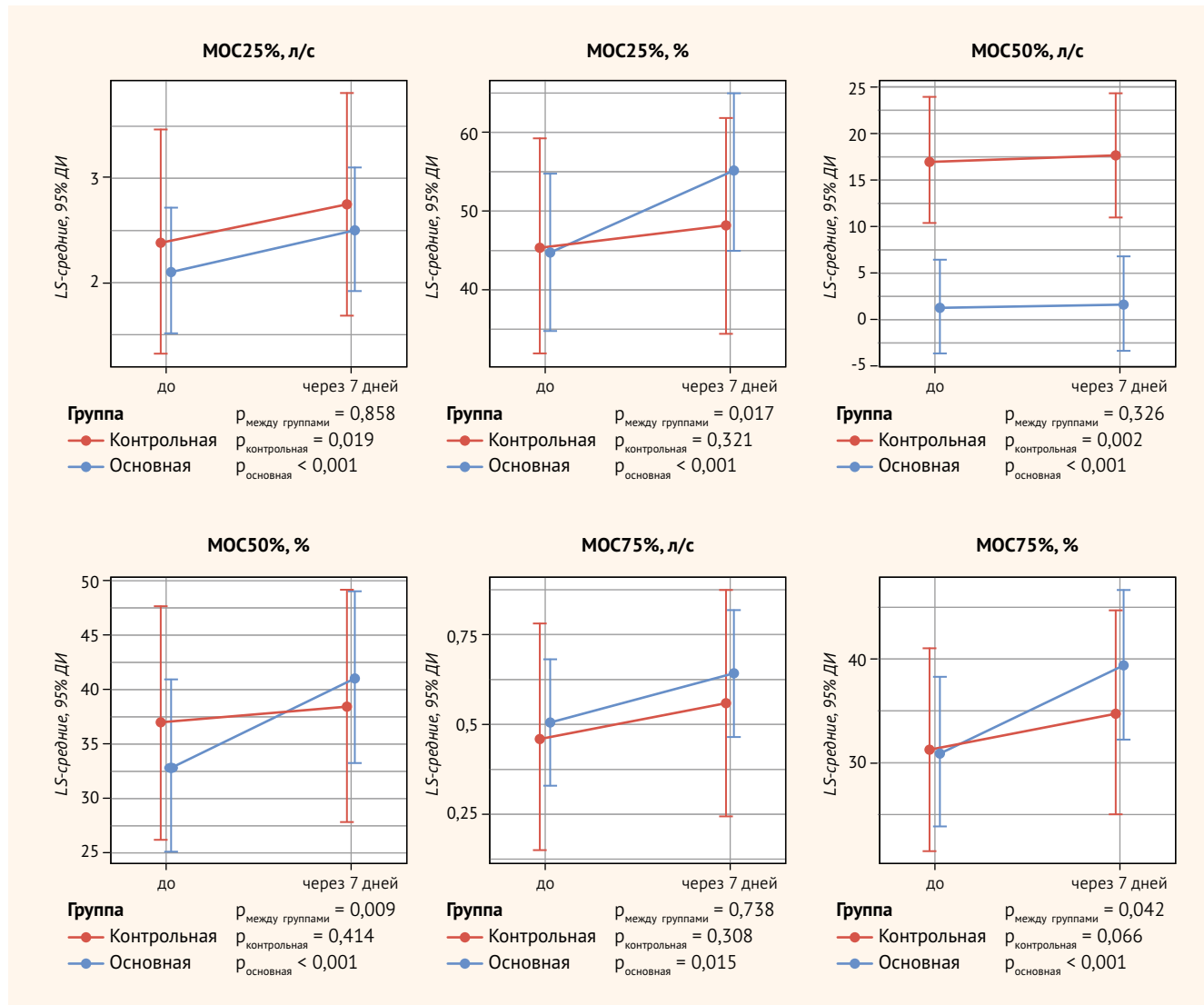
На следующем этапе все пациенты, получившие лечение сурфактантом, были разделены на 2 группы в зависимости от эффективности терапии. Из 27 пациентов терапия оказалась эффективной у 21 человека, а неэффективной – у 6 человек. Для оценки факторов, ассоциированных с эффективностью ингаляционной терапии сурфактантом, нами был выполнен однофакторный логистический регрессионный анализ. Факторами, ассоциированными с эффективностью терапии, оказались МОС<sub>25%</sub> (в %) до начала терапии, МОС<sub>50%</sub> (в %) до начала терапии и уровень лейкоцитов крови до начала терапии. Так, при повышении МОС<sub>25%</sub> на каждый 1% шанс эффективности терапии снижается в 1,038 раза, или на 3,7% (ОШ = 0,963; 95% ДИ = 0,922–0,997;  $p = 0,048$ ). При повышении МОС<sub>50%</sub> на каждый 1% шанс эффективности

● **Рисунок 3.** Динамика различных показателей функции внешнего дыхания в процессе лечения пациентов основной и контрольной групп  
 ● **Figure 3.** Changes in various pulmonary function test results during treatment in patients of the treatment group and control group



● **Рисунок 4.** Динамика различных показателей максимальной объемной скорости при выдохе в процессе лечения пациентов основной и контрольной групп

● **Figure 4.** Changes in various peak expiratory flow rates during treatment in patients of the treatment group and control group



● **Таблица 9.** Сравнительная характеристика лабораторных показателей в основной и контрольной группах в динамике. Данные представлены в виде LS-средних и 95% ДИ

● **Table 9.** Comparative analysis of laboratory test results in the treatment group and control group over time. Data are presented as LS means and 95% CI

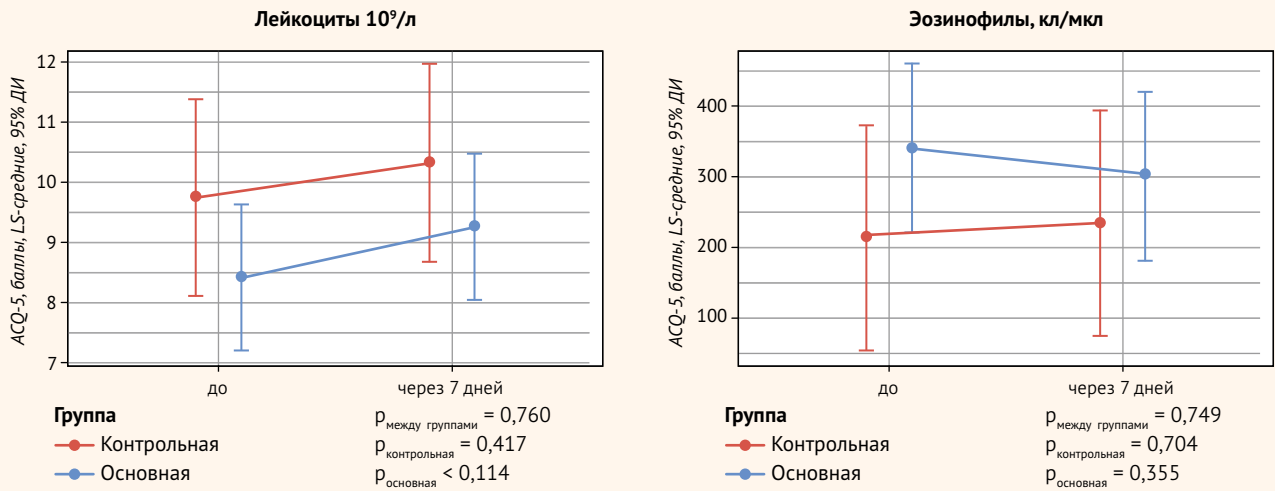
Лабораторные показатели	Основная группа	Контрольная группа	р
Лейкоциты, $10^9$ г/л до терапии	8,4 (7,2–9,6)	9,7 (8,1–11,4)	0,194
Лейкоциты, $10^9$ г/л через 7 дней	9,2 (8,0–10,5)	10,3 (8,7–11,9)	0,298
Эозинофилы абс., кл/мкл, до терапии	339,3 (220,3–458,2)	212,4 (52,8–372,0)	0,206
Эозинофилы абс., кл/мкл, через 7 дней	301,1 (182,2–420,1)	233,3 (73,7–392,9)	0,497

терапии снижается в 1,055 раза, или на 5,2% (ОШ = 0,948; 95% ДИ = 0,892–0,993;  $p = 0,040$ ). При повышении уровня лейкоцитов крови на каждую единицу шанс эффективности терапии снижается в 2,242 раза, или на 55,4% (ОШ = 0,446; 95% ДИ = 0,176–0,751;  $p = 0,021$ ). Графическое представление факторов, ассоциированных с эффективностью терапии, показано на *рис. 6* в виде лесного графика, где оранжевым подсвечены факторы, статистически значимо связанные с эффективностью терапии.

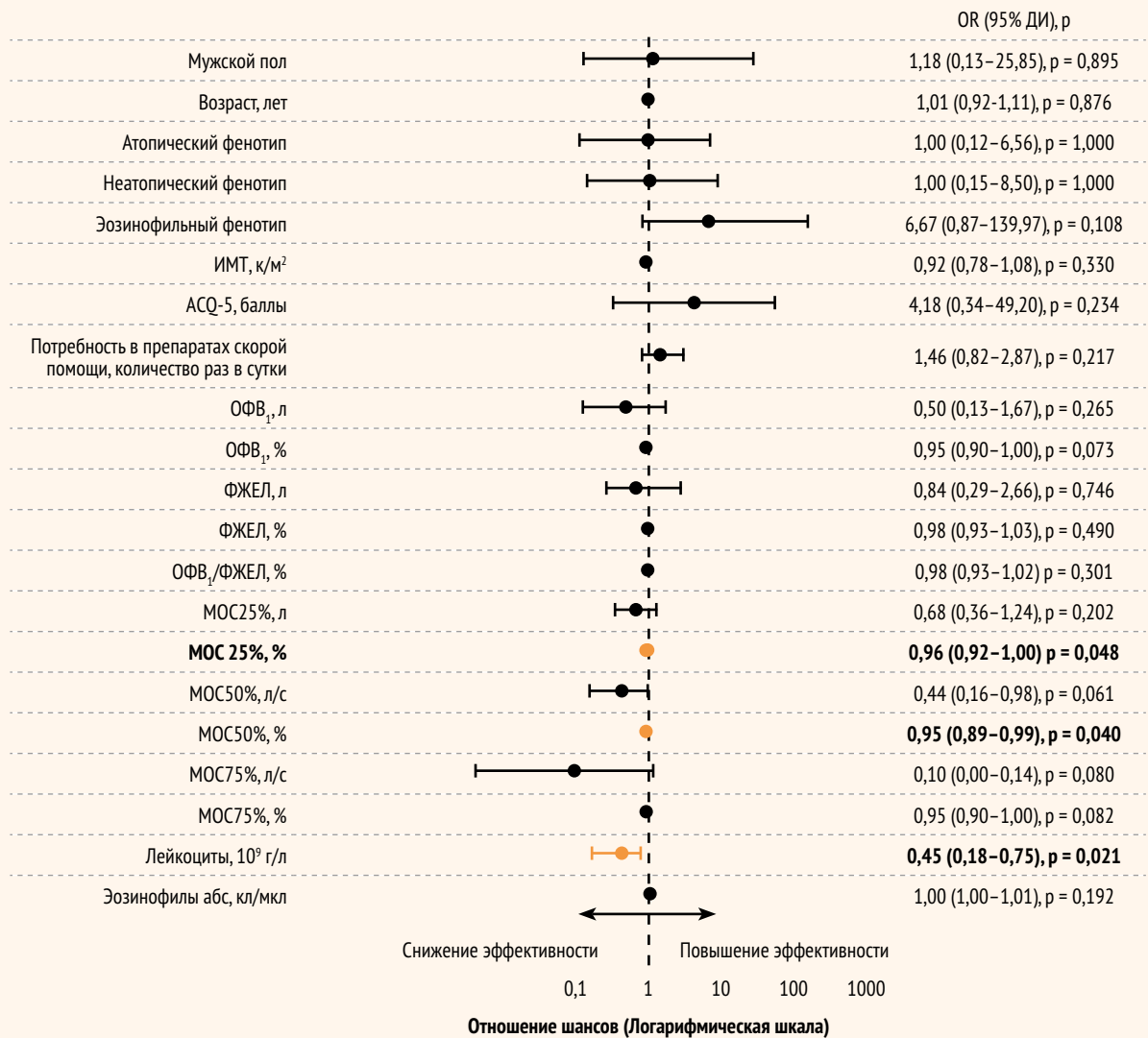
Для статистически значимо связанных с эффективностью терапии сурфактантом переменных был проведен ROC-анализ с определением наиболее оптимальных пороговых точек (cut-off). Результаты представлены на *рис. 7*. Как видно из *рис. 7*, наиболее оптимальными пороговыми значениями, выбранными по наилучшему индексу Юдена, оказались  $9,45 \times 10^9$  г/л – для лейкоцитов, 63,5% – для МOC<sub>50%</sub> и 75% – для МOC<sub>25%</sub>.

Описанные количественные переменные были переведены в бинарный вид, дополнительно были построены

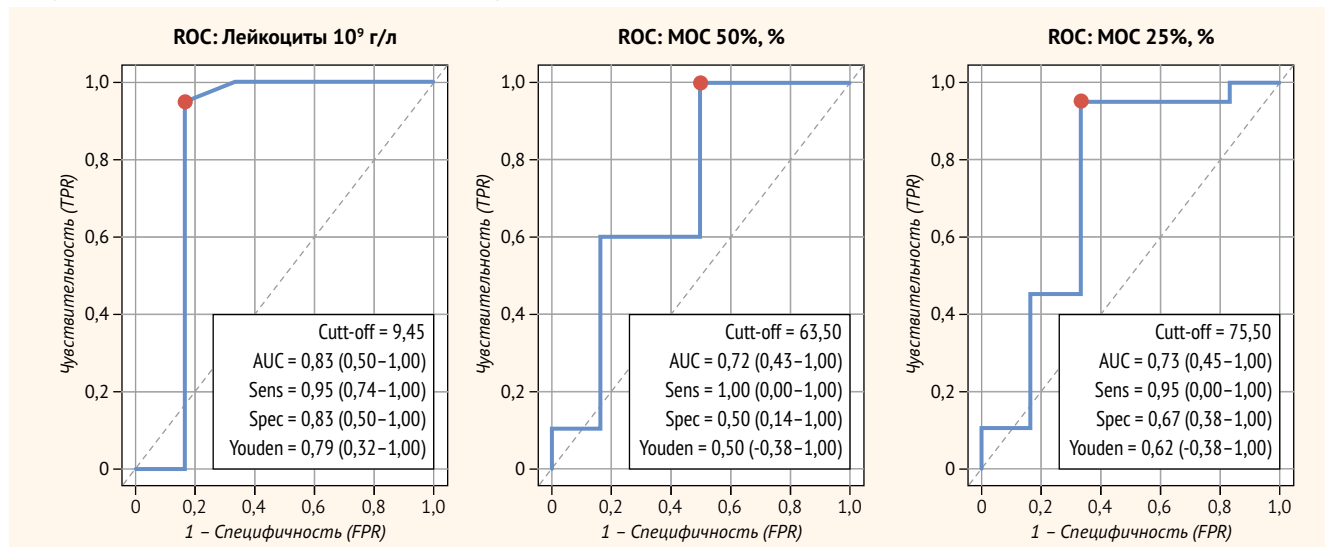
● **Рисунок 5.** Динамика уровня лейкоцитов и эозинофилов в процессе лечения пациентов основной и контрольной групп  
 ● **Figure 5.** Changes in WBC and eosinophil levels during treatment in patients of the treatment group and control group



● **Рисунок 6.** Лесной график представления результатов однофакторного логистического регрессионного анализа для факторов, ассоциированных с эффективностью терапии сурфактантом  
 ● **Figure 6.** Forest plot illustrating univariate logistic regression analysis results for the factors associated with surfactant therapy efficacy



- **Рисунок 7.** ROC-кривые для факторов, статистически значимо связанных с успехом терапии сурфактантом
- **Figure 7.** ROC curves for factors statistically significantly associated with surfactant therapy success



модели однофакторной регрессии для бинарных переменных, разделенных в соответствии с выбранными точками. Результаты представлены в *табл. 10*. Как видно из представленных данных, шанс эффективности терапии сурфактантом при МОС 25% более 75,5% снижается в 23,3 раза (ОШ = 0,043; 95% ДИ = 0,003–0,343;  $p = 0,003$ ), при МОС<sub>50%</sub> более 63,5% – снижается в 41,7 раза (ОШ = 0,024; 95% ДИ = 0,0002–0,327;  $p = 0,004$ ), а при уровне лейкоцитов более  $9,45 \times 10^9$  г/л – снижается в 50 раз (ОШ = 0,020; 95% ДИ = 0,001–0,177;  $p < 0,001$ ).

Количество обострений через 6 мес. статистически значимо было меньше в основной группе после терапии ингаляционным сурфактантом, медиана составила 0,0 (0,0–1,0), в то время как в контрольной группе – 1,0 (1,0–1,0),  $p = 0,003$ .

● **Таблица 10.** Результаты однофакторного логистического регрессионного анализа для оценки бинарных факторов, ассоциированных с эффективностью ингаляционной терапии сурфактантом

● **Table 10.** Outcomes of univariate logistic regression analysis to evaluate binary factors associated with inhaled surfactant therapy efficacy

Параметр	ОШ (95% ДИ)	p
<b>МОС<sub>25%</sub>, %</b>		
75,5% и менее	Референс	
Более 75,5%	0,043 (0,003–0,343)	<b>0,003</b>
<b>МОС<sub>50%</sub>, %</b>		
63,5% и менее	Референс	
Более 63,5%	0,024 (0,0002–0,327)	<b>0,004</b>
<b>Лейкоциты, <math>10^9</math> г/л</b>		
$9,45 \times 10^9$ г/л и менее	Референс	
Более $9,45 \times 10^9$ г/л	0,020 (0,001–0,177)	<b>&lt;0,001</b>

Примечание: МОС<sub>25-50%</sub> – максимальная объемная скорость при выдохе 25–50% ФЖЕЛ.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Эволюция сурфактантной терапии привлекает внимание исследователей и клиницистов, изучающих болезни органов дыхания, помимо респираторного дистресс-синдрома новорожденных. Для понимания патофизиологических процессов, протекающих при астме, и роли сурфактанта в развитии этого заболевания необходимы дополнительные исследования. Тем не менее на лабораторном и клиническом уровнях появляются результаты, которые позволяют научному сообществу лучше понять, как острое и хроническое воспаление влияет на ингаляционное введение сурфактанта, а также как легочный сурфактант влияет на иммунную систему. Это открывает новые возможности для диагностических и терапевтических стратегий, включающих мониторинг состояния сурфактанта, а также использование экзогенного сурфактанта в качестве дополнительного средства для улучшения течения бронхиальной астмы [15].

В настоящем исследовании проведена комплексная оценка эффективности ингаляционной терапии сурфактантом у пациентов с обострением бронхиальной астмы (БА) с акцентом на динамику контроля заболевания, функциональных показателей легких и потребности в препаратах скорой помощи. Полученные данные свидетельствуют о значительном преимуществе исследуемой терапии перед стандартным лечением.

Ключевым результатом стало быстрое и устойчивое улучшение контроля БА, оцениваемое по опроснику ACQ-5. В группе сурфактанта уже через 3 дня после начала терапии отмечалось статистически значимое снижение баллов, а к 7-му дню показатель достиг 1,5 балла и сохранялся на этом уровне через 6 мес. В контрольной группе, наоборот, значимой динамики ACQ-5 не наблюдалось, а через полгода контроль астмы ухудшился (2,4 балла). Аналогичная тенденция зафиксирована и в отношении потребности в короткодействующих бронхолитиках: в исследуемой группе частота их использования снизилась с 3,6 до 0,6 раза в сутки к 7-му дню, тогда как в контроле

оставалась на уровне 2,1 раза. Полученные результаты демонстрируют не только быстрое наступление эффекта, но и его долгосрочную стабильность, что подтверждается статистически значимым взаимодействием факторов «группа × время» ( $p < 0,001$ ). Это позволяет предположить, что ингаляционный Сурфактант БЛ (МНН таурактант) способствует восстановлению контроля симптомов БА.

У пациентов, получавших сурфактант, отмечено статистически значимое улучшение скорости воздушного потока через 7 дней и через 6 мес. после терапии. В контрольной группе через полгода, напротив, зафиксировано статистически значимое снижение показателя  $ОФВ_1$ . Особого внимания заслуживает динамика показателей  $МОС_{25-75\%}$ , отражающих проходимость дистальных бронхов. В группе сурфактанта наблюдалось значимое увеличение всех трех показателей, в то время как в контроле прирост достиг статистической значимости лишь для  $МОС_{25\%}$  и  $МОС_{50\%}$ . Полученные данные согласуются с представлениями о том, что ингаляционный сурфактант может оказывать влияние преимущественно на уровень дистальных дыхательных путей [1, 2]. Вероятно, статистически значимое улучшение показателей  $ОФВ_1$  и большинства показателей  $МОС$  подтверждает, что улучшение бронхиальной проходимости связано именно с применением сурфактанта.

В отличие от клинико-функциональных параметров, уровни лейкоцитов и эозинофилов крови не продемонстрировали статистически значимых различий между группами сразу по окончании курса терапии и в отдаленный период после обострения. Это может указывать на то, что терапевтический эффект сурфактанта реализуется преимущественно на локальном уровне – в дыхательных путях и не сопровождается существенными изменениями системных маркеров воспаления. Подобная локальность действия является важным преимуществом ингаляционного пути введения.

Проведенный однофакторный логистический регрессионный анализ выявил три предиктора ответа на лечение сурфактантом: исходные значения  $МОС_{25\%}$  ( $ОШ = 0,963$ ),  $МОС_{50\%}$  ( $ОШ = 0,948$ ) и уровень лейкоцитов крови ( $ОШ = 0,446$ ). У пациентов с более низкими  $МОС_{25\%}$  и  $МОС_{50\%}$ , что часто соответствует тяжелой обструкции мелких дыхательных путей, применение сурфактанта позволяет достичь максимального эффекта. Связь эффективности с более низким исходным уровнем лейкоцитов также косвенно указывает на то, что больший эффект от проведенной терапии сурфактантом можно ожидать у пациентов с менее выраженным системным воспалением, возможно, больше с аллергическим фенотипом БА, что может отражать большую сохранность синтеза сурфактанта.

Еще одним подтверждением эффективности применения ингаляционного сурфактанта при обострении ТБА в нашем исследовании стало статистически значимое снижение частоты обострения через 6 мес. наблюдения.

Причины сопротивления дыхательных путей при астме до конца не изучены. Помимо бронхоспазма и отека, в качестве дополнительного фактора, способствующего повышению сопротивления дыхательных путей, рассматривается дисфункция сурфактанта [16]. Следует учитывать, что сурфактант покрывает как альвеолы, так и проводящие

дыхательные пути, а также стабилизирует бронхиолы, тем самым защищая их от чрезмерных изменений объема легких и бронхоспазма. Бронхиолы, стабилизированные сурфактантом, обеспечивают максимальную вентиляцию периферических альвеол и защищают их от образования воздушных ловушек [17].

Кроме того, при воспалении в дыхательных путях происходит инактивация эндогенного сурфактанта под воздействием воспалительных медиаторов, белков плазмы и окислительного стресса [3]. Изменение фосфолипидов сурфактанта у пациентов с астмой было также подтверждено при исследовании выдыхаемого воздуха с помощью инновационных методов, позволяющих исследовать преимущественно мелкие дыхательные пути [18]. Введение экзогенного сурфактанта позволяет восстановить его поверхностно-активные свойства, снизить коллапс мелких дыхательных путей, улучшить мукоцилиарный клиренс и уменьшить бронхиальную гиперреактивность [4]. Существует несколько исследований, демонстрирующих возможное расслабляющее действие легочного сурфактанта на периферические гладкие мышцы бронхов [19]. Недавно было изучено влияние двух клинических препаратов легочных сурфактантов – Curosurf и Alveofact – на гладкую мускулатуру внелегочных и внутрилегочных дыхательных путей. Расслабление было более выраженным в легочной ткани, содержащей гладкую мускулатуру бронхов. Таким образом, был сделан вывод, что легочный сурфактант является важным компонентом физиологии дыхательных путей, поскольку он влияет на диаметр и толщину их стенок [17].

Результаты того же исследования исключили участие оксида азота, а также калиевых и хлоридных каналов в механизме, лежащем в основе расслабляющего действия сурфактанта на гладкую мускулатуру дыхательных путей. Было показано, что расслабляющее действие сурфактанта на гладкую мускулатуру дыхательных путей отсутствует в тканях бронхов, лишенных эпителиального слоя. Ингибирование синтеза простаноидов блокирует расслабляющее действие сурфактанта, что указывает на возможную роль простаноидов. Предполагается, что сурфактант может стимулировать эпителиальные клетки к выработке простагландина E<sub>2</sub>, который затем диффундирует в гладкую мускулатуру дыхательных путей и оказывает расслабляющее действие [15].

В исследованиях доказано, что белки SP-A и SP-D выполняют важные иммуномодулирующие функции. Они способны опсонизировать патогены (вирусы, бактерии и грибки), усиливать их фагоцитоз клетками врожденной иммунной системы и регулировать выработку медиаторов воспаления. Однако эти гидрофильные поверхностно-активные белки не входят в состав ни одного фармацевтического препарата с поверхностно-активными веществами [20]. Это связано с тем, что эти белки гораздо более иммуногенны, чем гидрофобные, и их небезопасно использовать в качестве препаратов животного происхождения. В качестве инновационной альтернативы с большим потенциалом интересно отметить, что рекомбинантные версии человеческого SP-D, полученные в культурах клеток млекопитающих, уже проходят клинические испытания для лечения взрослых

с воспалительными патологиями, такими как тяжелая форма COVID-19, а также для профилактики бронхолегочной дисплазии – хронического заболевания легких у новорожденных, связанного с недоношенностью [21].

Все представленные данные свидетельствуют о том, что дисфункция сурфактанта может приводить к обструкции дыхательных путей и может быть терапевтической мишенью при лечении астмы [15].

В целом полученные нами результаты согласуются с опубликованными результатами ранее проведенных исследований, демонстрирующих эффективность сурфактанта при обострении тяжелой БА.

### Ограничения исследования

Относительно небольшой размер выборки, особенно в подгруппе пациентов с неэффективной терапией (n = 6), мог повлиять на мощность анализа при оценке факторов прогноза. Требуется дальнейшее изучение долгосрочных исходов, включая частоту обострений и качество жизни.

### Выводы

Результаты исследования демонстрируют, что ингаляционная терапия Сурфактантом БЛ (МНН таурактант) способствует быстрому и устойчивому улучшению контроля БА, снижению потребности в бронхолитиках и положительной динамике функциональных показателей, особенно на уровне мелких дыхательных путей, уменьшению частоты обострений через 6 мес. Наиболее выраженный эффект наблюдается у пациентов с исходно более низкими значениями МОС25%, МОС50% и низким уровнем лейкоцитов крови. Полученные данные обосновывают целесообразность дальнейшего изучения и клинического применения ингаляционного Сурфактанта БЛ как дополнительной терапии у пациентов с обострением тяжелой бронхиальной астмы.



Поступила / Received 01.03.2026  
Поступила после рецензирования / Revised 17.03.2026  
Принята в печать / Accepted 19.03.2026

### Список литературы / References

1. Cao Y, Chen S, Chen X, Zou W, Liu Z, Wu Y et al. Global trends in the incidence and mortality of asthma from 1990 to 2019: an age-period-cohort analysis using the global burden of disease study 2019. *Front Public Health*. 2022;10:1036674. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1036674>.
2. Khajotia R. Classifying asthma severity and treatment determinants: national guidelines revisited. *Malays Fam Physician*. 2008;3(3):131–136. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25606137>.
3. Wang Y, Liu L. Immunological factors, important players in the development of asthma. *BMC Immunol*. 2024;25(1):50. <https://doi.org/10.1186/s12865-024-00644-w>.
4. Sorensen GL. Surfactant protein D in respiratory and Non-Respiratory diseases. *Front Med*. 2018;5:18. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00018>.
5. Hohlfeld JM. The role of surfactant in asthma. *Respir Res*. 2001;3(1):4. <https://doi.org/10.1186/rr176>.
6. Xu J, Singhera GK, Dorscheid DR. Expression of surfactant protein D in airways of asthmatics and interleukin-13 modulation of surfactant protein D in human models of airway epithelium. *Respir Res*. 2015;16(1):26. <https://doi.org/10.1186/s12931-015-0177-7>.
7. Agassandian M, Mallampalli RK. Surfactant phospholipid metabolism. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1831(3):612–625. <https://doi.org/10.1016/j.bbali.2012.09.010>.
8. Mitchell PD, O'Byrne PM. Surfactant Protein-D and asthma. *Chest*. 2016;149(5):1121–1122. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.12.038>.
9. Emmanouil P, Loukides S, Kostikas K, Papatheodorou G, Papapolyriou A, Hillas G et al. Sputum and BAL Clara cell secretory protein and surfactant protein D levels in asthma. *Allergy*. 2015;70(6):711–714. <https://doi.org/10.1111/all.12603>.
10. Erpenbeck VJ, Schmidt R, Günther A, Krug N, Hohlfeld JM. Surfactant protein levels in Bronchoalveolar lavage after segmental allergen challenge in patients with asthma. *Allergy*. 2006;61(5):598–604. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01062.x>.
11. Mackay RMA, Grainge CL, Lau LC, Barber C, Clark HW, Howarth PH. Airway surfactant protein D deficiency in adults with severe asthma. *Chest*. 2016;149(5):1165–1172. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.012>.
12. Mutti A, Corradi M, Goldoni M, Vettori MV, Bernard A, Apostoli P. Exhaled metallic elements and serum pneumoproteins in asymptomatic smokers and patients with COPD or asthma. *Chest*. 2006;129(5):1288–1297. <https://doi.org/10.1378/chest.129.5.1288>.
13. Чучалин АГ, Авдеев СН, Айсанов ЗР, Белевский АС, Васильева ОС, Геппе НА и др. Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022;32(3):393–447. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447>.
14. Chuchalin AG, Avdeev SN, Aisanov ZR, Belevskiy AS, Vasil'eva OS, Geppe NA et al. Federal guidelines on diagnosis and treatment of bronchial asthma. *Pulmonologiya*. 2022;32(3):393–447. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447>.
15. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J*. 1999;14(4):902–907. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.1999.14d29.x>.
16. Blanco O, Diaz-Reyes M, Labrada A, Autilio C, Pérez-Gil J. Pulmonary surfactant in asthma. *Eur J Pharmacol*. 2025;1005:178064. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2025.178064>.
17. Ebmeier S, Thayabaran D, Braithwaite I, Benamara C, Weatherall M, Beasley R. Trends in international asthma mortality: analysis of data from the WHO Mortality Database from 46 countries (1993–2012). *Lancet*. 2017;390(10098):935–945. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31448-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31448-4).
18. Calkovska A, Uhliarova B, Joskova M, Franova S, Kolomaznik M, Calkovsky V, Smolarova S. Pulmonary surfactant in the airway physiology: a direct relaxing effect on the smooth muscle. *Respir Physiol Neurobiol*. 2015;209:95–105. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2015.01.004>.
19. Hussain-Alkhatheeb L, Bake B, Holm M, Emilsson ÖI, Mirgorodskaya E, Olin AC. Novel non-invasive particles in exhaled air method to explore the lining fluid of small airways—a European population-based cohort study. *BMI Open Respir Res*. 2021;8(1):e000804. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2020-000804>.
20. Koetzier R, Saifeddine M, Yu Z, Schurch FS, Hollenberg MD, Green FH. Surfactant as an airway smooth muscle relaxant. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2006;34(5):609–615. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2005-0228OC>.
21. Liu JY, Sayes CM. Lung surfactant as a biophysical assay for inhalation toxicology. *Curr Res Toxicol*. 2022;4:100101. <https://doi.org/10.1016/j.crtox.2022.100101>.
22. Bhatt R, Madsen J, Castillo Hernandez T, Chant T, Dehbi HM, Marlow N, Clark H. Recombinant fragment of human surfactant protein D to prevent neonatal chronic lung disease (RESPONSE): a protocol for a phase I safety trial in a tertiary neonatal unit. *BMI Open*. 2024;14(9):e086394. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-086394>.

### Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – В.В. Гайнитдинова, З.М. Мержоева

Написание текста – Ван Хуэйсинь, Е.С. Айнетдинова, Т.У. Богатырева

Сбор и обработка материала – Ван Хуэйсинь, Е.С. Айнетдинова, Т.У. Богатырева

Статистическая обработка – Е.С. Айнетдинова, Т.У. Богатырева

Редактирование – В.В. Гайнитдинова, З.М. Мержоева

Утверждение окончательного варианта статьи – В.В. Гайнитдинова, З.М. Мержоева, Ван Хуэйсинь, Е.С. Айнетдинова, Т.У. Богатырева

**Contribution of authors:***Study concept and design* – Viliya V. Gaynitdinova, Zamira M. Merzhoeva*Text development* – Huixin Wang, Elizaveta S. Aynetdinova, Tamara U. Bogatyreva*Collection and processing of material* – Huixin Wang, Elizaveta S. Aynetdinova, Tamara U. Bogatyreva*Statistical processing* – Elizaveta S. Aynetdinova, Tamara U. Bogatyreva*Editing* – Viliya V. Gaynitdinova, Zamira M. Merzhoeva*Approval of the final version of the article* – Viliya V. Gaynitdinova, Zamira M. Merzhoeva, Huixin Wang, Elizaveta S. Aynetdinova, Tamara U. Bogatyreva**Согласие пациентов на публикацию:** пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.**Basic patient privacy consent:** patients signed informed consent regarding publishing their data.**Информация об авторах:****Гайнитдинова Вилия Вилевна**, д.м.н., профессор кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; gaynitdinova\_v\_v@staff.sechenov.ru**Мержоева Замира Магомедовна**, к.м.н., заведующая пульмонологическим отделением Университетской клинической больницы №4, доцент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; zamira.merzoeva@bk.ru**Ван Хуэйсинь**, студент Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; wang2982334674@gmail.com**Айнетдинова Elizaveta Сергеевна**, аспирант кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-li1999@mail.ru**Богатырева Тамара Умаровна**, аспирант кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; bogatireva001@mail.ru**Information about the authors:****Viliya V. Gaynitdinova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pulmonology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119048, Russia; gaynitdinova\_v\_v@staff.sechenov.ru**Zamira M. Merzhoeva**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Pulmonology Department, University Clinical Hospital No. 4, Associate Professor, Department of Pulmonology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119048, Russia; zamira.merzoeva@bk.ru**Huixin Wang**, Student, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119048, Russia; wang2982334674@gmail.com**Elizaveta S. Aynetdinova**, Postgraduate Student, Department of Pulmonology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119048, Russia; e-li1999@mail.ru**Tamara U. Bogatyreva**, Postgraduate Student, Department of Pulmonology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119048, Russia; bogatireva001@mail.ru