

Н.Н. Володин<sup>1</sup>, В.А. Гребенников<sup>2</sup>, О.И. Милева<sup>3</sup>, О.А. Бабак<sup>3</sup>, А.С. Петрова<sup>4</sup>,  
Ю.Н. Воронцова<sup>2,5</sup>, И.В. Кршеминская<sup>6</sup>, Д.Ю. Овсянников<sup>6</sup>

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА ЭКЗОГЕННОГО СУРФАКТАНТА БЕРАКТАНТ (СЮРВАНТА) У НОВОРОЖДЕННЫХ С РЕСПИРАТОРНЫМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМОМ И ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

<sup>1</sup>РАСПМ, <sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, <sup>3</sup>Городская клиническая больница № 24 ДЗМ, <sup>4</sup>Московский областной перинатальный центр, <sup>5</sup>Центр планирования семьи и репродукции, <sup>6</sup>Российский университет дружбы народов, Москва, РФ



Препараты экзогенного сурфактанта применяются для профилактики и лечения респираторного дистресс-синдрома (РДС) новорожденных уже более 30 лет. Основы стабилизации состояния новорожденных в родильном зале, антенатальной и постнатальной профилактики РДС, терапии сурфактантом освещены в зарубежных рекомендациях Европейского консенсуса по РДС пересмотра 2016 г., рекомендациях Американской академии педиатрии и отечественных клинических рекомендациях 2016 г. по ведению новорожденных с РДС. Однако до настоящего времени сохраняется множество контраверсий в отношении эффективности различных препаратов экзогенного сурфактанта и способов их введения у новорожденных разного срока гестации и массы тела при рождении. В статье приведен опыт применения берактанта (Сюрванта) у новорожденных с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении.

**Ключевые слова:** новорожденные, респираторный дистресс-синдром, сурфактант, берактант, искусственная вентиляция легких, методика малоинвазивного введения сурфактанта.

**Цит.:** Н.Н. Володин, В.А. Гребенников, О.И. Милева, О.А. Бабак, А.С. Петрова, Ю.Н. Воронцова, И.В. Кршеминская, Д.Ю. Овсянников. Эффективность препарата экзогенного сурфактанта берактант (Сюрванта) у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом и первые результаты применения в Российской Федерации. Педиатрия. 2018; 97 (1): 106–114.

N.N. Volodin<sup>1</sup>, V.A. Grebennikov<sup>2</sup>, O.I. Mileva<sup>3</sup>, O.A. Babak<sup>3</sup>, A.S. Petrova<sup>4</sup>,  
Y.N. Vorontsova<sup>2,5</sup>, I.V. Krsheminskaya<sup>6</sup>, D.Y. Ovsyannikov<sup>6</sup>

## EXOGENOUS SURFACTANT BERACTANT (SURVANTA) EFFICACY IN NEWBORNS WITH A RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME AND THE FIRST RESULTS OF USE IN THE RUSSIAN FEDERATION

<sup>1</sup>Russian Association of Specialists in Perinatal Medicine;  
<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University; <sup>3</sup>City Clinical Hospital № 24;  
<sup>4</sup>Moscow Regional Perinatal Center; <sup>5</sup>Center for Family Planning and Reproduction;  
<sup>6</sup>People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Exogenous surfactant preparations are used for the prevention and treatment of newborn respiratory distress syndrome (RDS) for more than 30 years. The basics of stabilizing newborns state in the delivery room, antenatal and postnatal RDS prophylaxis, surfactant therapy are covered in

### Контактная информация:

Кршеминская Ирина Владимировна – к.м.н., асс. каф. педиатрии Российского университета дружбы народов  
Адрес: Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6  
Тел.: (499) 236-11-52, E-mail: spatira1@list.ru  
Статья поступила 4.12.17, принята к печати 20.01.18.

### Contact Information:

Krsheminskaya Irina Vladimirovna – Ph.D., assistant of Pediatrics Department, Peoples' Friendship University of Russia  
Address: Russia, 117198, Moscow, Miklukho Maklaya str., 6  
Tel.: (499) 236-11-52, E-mail: spatira1@list.ru  
Received on Dec. 4, 2017, submitted for publication on Jan. 20, 2018.

foreign recommendations of the European consensus on RDS revision 2016, recommendations of the American Academy of Pediatrics and domestic clinical guidelines 2016 for management of newborns with RDS. However, up to the present time, many controversies remain regarding various preparations of exogenous surfactant efficacy and methods of their administration in newborns of different gestational age and body weight at birth. The article presents the experience of using beractant (Survanta) in newborns with low, very low and extremely low birth weight.

**Keywords:** newborns, respiratory distress syndrome, surfactant, beractant, artificial lung ventilation, minimally invasive surfactant administration technique.

**Quote:** N.N. Volodin, V.A. Grebennikov, O.I. Mileva, O.A. Babak, A.S. Petrova, Y.N. Vorontsova, I.V. Krsheminskaya, D.Y. Ovsyannikov. Exogenous surfactant beractant (Survanta) efficacy in newborns with a respiratory distress syndrome and the first results of use in the Russian Federation. *Pediatrics*. 2018; 97 (1): 106–114.

Респираторный дистресс-синдром новорожденных (РДС, синдром респираторного дистресса новорожденных) – тяжелое расстройство дыхания, в основном у недоношенных новорожденных, обусловленное первичным дефицитом сурфактанта и незрелостью легочной ткани.

Формирование представлений о роли поверхностного натяжения в альвеолах при дыхании воздухом началось с исследования К.В. Neergard (1929), который отметил, что для вентиляции легких собак, заполненных физиологическим раствором, требуется гораздо меньшее давление, чем для легких, заполненных воздухом. Ученый предположил, что сила поверхностного натяжения в альвеолах способствует осуществлению нормального вдоха. Позднее в экспериментальных исследованиях было установлено, что «раздувание» легких мертворожденных младенцев и новорожденных, умерших в первые 3 дня после рождения, требует большего давления при нагнетании в них воздуха, чем жидкости. Введение поверхностно активного вещества (ПАВ) амлацетата приводило к снижению давления, необходимого для вентиляции. Таким образом, была показана связь между силой поверхностного натяжения и резистентностью дыхательных путей [1]. Эти данные были подтверждены исследованиями D.E. Tran Dinh и соавт. (1953) *ex vivo* с легкими недоношенных детей, умерших от болезни гиалиновых мембран – была показана возможность расправления ткани легкого при введении жидкости и, напротив, формирование зон ателектазов и гипервентиляции при инфляции воздухом [2]. В 1955 г. R.E. Pattle при проведении теста на устойчивость пузырьков, обнаружил наличие внутреннего слоя в альвеолах, уменьшающего поверхностное натяжение. В ходе своих экспериментов R.E. Pattle детально изучил физические свойства данного слоя и его состав. При инкубации компонентов внутреннего слоя альвеол с ферментами (панкреатин и трипсин) свойства ПАВ утрачивались, что, с одной стороны, доказывало наличие в нем белков, с другой – демонстрировало, что белки этого слоя обладают свойствами ПАВ. В 1959 г. M.E. Avery и J. Mead первыми доказали недостаточность сурфактанта у новорожденных с массой тела (МТ) при рождении 1100–1200 г, умерших от РДС. Они продемонстрировали, что силы поверхностного натяжения в

альвеолах у недоношенных детей, умерших от РДС, выше по сравнению с младенцами большего гестационного возраста (ГВ) [4].

Свойства ПАВ сурфактанту придают входящие в его состав фосфолипиды и гидрофобные белки сурфактанта В и С (SP-B и SP-C). Кроме того, в сурфактанте содержатся нейтральные липиды, плазменные белки, в небольшом количестве – углеводы и ионы (табл. 1).

Сурфактант продуцируется предшественниками альвеолоцитов II типа, начиная с 20–24-й недели внутриутробного развития. Основной компонент сурфактанта – фосфатидилхолин (лецитин) синтезируется двумя путями: за счет метилирования фосфатидилэтаноламина при помощи метилтрансферазы и из цитидиндифосфатхолина в присутствии фосфохолинтрансферазы. Первый путь наиболее подвержен действию ацидоза, гипоксии, гипотермии, поэтому считается, что стабильная система сурфактанта формируется только к 35–36-й неделе гестации. У ребенка, родившегося раньше этого срока, развивается клиника РДС из-за недостаточности сурфактанта и как следствие коллабироваия альвеол на выдохе.

Несмотря на то, что в 2012 г. в Российской Федерации были приняты новые критерии живорождения [6], смертность от РДС снижается благодаря усовершенствованию репродуктивных технологий и тактики выхаживания. В 2016 г., по данным Федеральной службы государственной статистики, РДС стал причиной 827 случаев смерти новорожденных. В сравнении с этим показателем количество смертельных исходов по причине внутриутробной гипоксии и/или асфиксии в родах и врожденной пневмонии составило 456 и 648 случаев соответственно. В связи с этим сохраняется необходимость выбора наиболее эффективного и безопасного препарата экзогенного сурфактанта, разработки оптимального способа и срока его введения у детей различного ГВ и МТ при рождении.

Первые результаты успешного применения экзогенного сурфактанта были опубликованы учеными из Японии Т. Fujiwara и соавт. в 1980 г. [7]. Позднее, в 1987 г. G.W. Noack и соавт. выполнили первую клиническую работу о применении сурфактанта у 10 детей с РДС [8]. В 1988 г. в ходе первого рандомизированного исследования порактанта альфа было продемонстрировано сни-

## Состав сурфактанта [5]

Компоненты	Содержание, %
<b>Липиды</b>	<b>89,4</b>
Лецитин (дипальмитод-фосфатидилхолин, DPPC)	36,3
Полиненасыщенный фосфатидилхолин	32,3
Фосфатидилглицерол	9,9
Сфингомиелин	2,3
Фосфатидная кислота	1,3
Фосфатидилэтанолламин	3,0
Фосфатидилинозитол	1,6
Холестерол	2,4
Диацилглицерол	0,3
<b>Протеины</b> (сурфактантные белки А, В, С, D, плазменные белки)	<b>10,6</b>

жение смертности при применении препарата в терапии РДС [9]. В отечественных исследованиях также была показана высокая эффективность препарата сурфактанта: уменьшилась длительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ), появилась возможность выбора режима вентиляции, снизились количество осложнений и летальность от РДС [10].

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) США одобрило применение берактанта (Сюрванта) для профилактики и лечения РДС в 1991 г. Регистрации препарата предшествовали два многоцентровых контролируемых исследования, результаты которых были обобщены. За период с марта 1988 г. по сентябрь 1989 г. 2241 новорожденный с МТ при рождении от 600 до 1750 г находился после рождения в исследовательских центрах. В исследование были включены 798 пациентов, у которых симптомы РДС развились в течение 6 ч после рождения. 402 ребенка основной группы получили препарат Сюрванта в дозе 100 мг/кг для лечения РДС. Повторное введение препарата Сюрванта (максимум 3 введения) осуществлялось в течение первых 48 ч жизни при персистировании признаков РДС. Контрольную группу составили 396 новорожденных, которых от аппарата ИВЛ не отключали и не вводили никакого контрольного вещества. В ходе исследования анализировали газовый состав крови, параметры ИВЛ до начала лечения, через 1 и 6 ч после введения каждой дозы препарата, данные нейросонографии, рентгенографии органов грудной клетки. Регистрировали частоту смерти от РДС и частоту смерти или бронхолегочной дисплазии (БЛД) вследствие РДС в течение неонатального периода, частоту сопутствующих состояний (синдром утечки воздуха, открытый артериальный проток – ОАП, некротизирующий энтероколит, сепсис и другие инфекции, внутричерепные кровоизлияния). Уровень смертности в группе детей, получавших препарат Сюрванта, оказался ниже, чем в контрольной группе (18,4% в сравнении с 27,3%,  $p=0,002$ ). Вследствие РДС в основной группе умерли 36 (9%) детей по сравнению с этим в контрольной группе умерли 80 (20,3%) детей ( $p<0,001$ ). БЛД

в результате РДС или смертельный исход чаще отмечались в группе контроля (64,6%) в сравнении с основной группой (51,2%,  $p<0,001$ ). Состояние новорожденных, которые получили препарат Сюрванта, также характеризовалось значительным улучшением показателей оксигенации и вентиляции легких через 72 ч после введения по сравнению с исходным значением, чем новорожденных в контрольной группе. У новорожденных, получавших препарат Сюрванта, по сравнению с больными контрольной группы был меньше риск развития интерстициальной эмфиземы легких (18,6% в сравнении с 39,3%,  $p<0,001$ ) и других проявлений синдрома утечки воздуха (11,5% в сравнении с 25,9%,  $p<0,001$ ) [11]. В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании берактант использовался для профилактики РДС у детей с МТ при рождении от 600 до 1250 г в количестве одной дозы вскоре после рождения. Детям с МТ при рождении от 600 до 1750 г, которым сурфактант сразу после рождения не вводился, терапия берактантом могла быть начата в течение первых 8 ч жизни при появлении симптомов РДС. В течение первых 48 ч жизни при необходимости новорожденные могли получить до 3 доз берактанта с минимальным 6-часовым интервалом между введениями. Проведенное наблюдение показало, что частота внутричерепных кровоизлияний, ОАП, легочных кровотечений, синдрома утечки воздуха, БЛД и смерти вследствие БЛД, интерстициальной эмфиземы легких, сепсиса была меньше, чем в проводимых ранее контролируемых исследованиях. Показатели выживаемости в исследованиях были сопоставимы. Нежелательные явления были отмечены у 0,5% новорожденных. Широкое использование берактанта подтвердило профиль безопасности, установленный ранее в контролируемых испытаниях [12].

Широкое применение берактанта началось после исследования, проведенного в период с сентября 1989 по июль 1991 гг. в 231 отделении интенсивной терапии новорожденных США и Канады и включавшего 8168 детей [13].

Со временем методика введения сурфактанта совершенствовалась. Основной задачей был поиск метода, позволявшего обеспечить макси-



мальное поступление препарата в легкие и избежать проведения инвазивной ИВЛ сразу после рождения.

В настоящее время применяются три основные методики введения сурфактанта: традиционная (через интубационную трубку); малоинвазивная с введением сурфактанта через тонкий катетер на фоне самостоятельного дыхания ребенка, респираторная терапия которому осуществляется с постоянным положительным давлением (constant positive airway pressure) методом CPAP, LISA (less invasive surfactant administration), или др.) и стратегия INSURE (INTubate-SURfactant-Extubate). Последний способ подразумевает интубацию ребенка, быстрое болюсное введение сурфактанта с последующей быстрой экстубацией и переводом ребенка на неинвазивную респираторную поддержку, если это возможно.

С целью поиска оптимального способа введения сурфактанта в разных странах было проведено множество клинических исследований. Исследование А. Kribs и соавт. (2010) включало 1541 ребенка с МТ при рождении менее 1500 г, 319 из которых получили сурфактант, находясь на CPAP, а 1222 – традиционным методом. Было показано, что механическая ИВЛ в первые 72 ч жизни потребовалась 29% детей 1-й группы, после введения сурфактанта через интубационную трубку – 53% детей ( $p < 0,001$ ). В качестве отдаленного эффекта определялась частота развития БЛД, которую диагностировали на основании кислородозависимости в 36 недель постконцептуального возраста. У детей, получивших сурфактант малоинвазивным способом, БЛД была диагностирована в 10,9% случаев, в то время как в контрольной группе – в 17,5% ( $p < 0,004$ ) [14].

В 2016 г. были опубликованы результаты пилотного исследования по малоинвазивному введению берактанта, проведенного группой исследователей в Испании. Под наблюдением находились 2 группы пациентов: 30 пациентов, которым берактант вводился методом LISA, и 30 пациентов, которые получили сурфактант стандартным методом через интубационную трубку. После введения сурфактанта, если фракция кислорода во вдыхаемом воздухе  $FiO_2$  была менее 0,35 для целевой сатурации кислорода  $SpO_2$  90%, при наличии постоянных дыхательных усилий пациенты второй группы могли быть экстубированы. Группы были сопоставимы по исходным характеристикам и пренатальным факторам риска. Были проанализированы следующие данные: процентное соотношение пациентов обеих групп, которым требовалась ИВЛ в течение первых 72 ч жизни; потребность в ИВЛ в любое время, ее длительность; необходимость второй дозы сурфактанта; частота встречаемости ОАП, БЛД и синдрома утечки воздуха. В группе малоинвазивного введения сурфактанта ИВЛ длительностью более 1 ч в течение первых 3 суток жизни потребовалась 13 из 30 (43,3%) пациентов, в группе сравнения – 22 из 30 (73%)

( $p < 0,036$ ). В отношении других исходов статистически значимых отличий выявлено не было. Был сделан вывод о приемлемости и безопасности малоинвазивного метода введения берактанта для лечения РДС новорожденных [15].

По данным Д.В. Ашеровой-Юшковой и соавт. (2016), при использовании неинвазивного метода введения сурфактанта LISA у 31 недоношенного ребенка с ГВ менее 29 недель отмечалось снижение летальности (с 53 до 16,1%,  $p < 0,0002$ ), потребности в механической ИВЛ, частоты внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) III–IV степени по сравнению с ретроспективной контрольной группой детей, у которых использовалась для введения сурфактанта методика INSURE. На момент введения препарата всем детям респираторная поддержка проводилась методом CPAP. Раннее начало CPAP у глубоко недоношенных детей позволяло снизить в будущем потребность в механической ИВЛ, использовании сурфактанта [16].

Аналогичные результаты были получены в ходе наблюдения за 193 новорожденными с РДС, 113 из которых находились на CPAP, 80 – на механической ИВЛ. Группы были сопоставимы по ГВ и МТ при рождении. 54,9% детей на CPAP не потребовали ужесточения параметров вентиляции. Частота возникновения БЛД в обеих группах значимо не отличалась и составила 18,7 и 24,4% соответственно [17].

Кроме способа введения сурфактанта, некоторыми исследователями предпринимались попытки выявить наиболее эффективное положение для введения препарата. В исследование А. Karadag и соавт. (2014) были включены 125 недоношенных новорожденных с подтвержденным, клинически и рентгенографически, РДС. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от того, в каком положении тела вводился сурфактант. 42 детям первой группы сурфактант (берактант) вводился в 4 позициях (голова и туловище наклонены вниз под углом 5–10°, голова повернута вправо; голова и туловище наклонены вниз под углом 5–10°, голова повернута влево; голова и туловище подняты вверх под углом 5–10°, голова повернута вправо; голова и туловище подняты вверх под углом 5–10°, голова повернута влево), 42 детям второй группы в 2 позициях (голова и туловище подняты вверх под углом 5–10°, голова повернута вправо; голова и туловище подняты вверх под углом 5–10°, голова повернута влево), 41 ребенку третьей группы – в одной нейтральной позиции (голова и ноги на одной линии без поворота головы). Оценивались ближайшие и отдаленные эффекты терапии, статистически значимых преимуществ того или иного положения выявлено не было, все методы введения были равноэффективны [18].

По мере появления различных препаратов сурфактанта, проводились исследования по сравнению эффективности и безопасности, частоте отдаленных последствий, в ходе которых в основном были получены сопоставимые результаты (табл. 2).

Отдельно следует отметить исследование, проведенное D. Terek и соавт. в Турции (2014), в котором впервые в качестве критериев сравнительной эффективности проведенной заместительной сурфактантной терапии порактантом альфа или берактантом использовались такие лабораторные показатели, как неинвазивное динамическое измерение перфузионного индекса (показатель перфузии тканей оценивается на основании амплитуды пульса, измеряемой пульсоксиметром) и транскутанное определение концентрации монооксида углерода (СО) непосредственно перед введением сурфактанта, сразу после, а также через 5, 30, 60 и 360 мин. Продemonстрировано, что у недоношенных детей с тяжелым РДС отмечаются снижение перфузионного индекса и повышенный уровень СО по сравнению со здоровыми недоношенными детьми, не требующими респираторной поддержки. На фоне терапии сурфактантом происходила нормализация перфузионного индекса: при введении берактанта – через 30 мин, порактанта альфа – через 60 мин. В отношении концентрации СО отмечалась обратная тенденция, нормализация данного показателя отмечалась к 5-й минуте после введения порактанта альфа и через 30 мин после введения берактанта. Отмечено, что оба препарата сурфактанта к конечной точке исследования (через 6 ч после введения) улучшали не только перфузионный индекс и концентрацию СО, а также артериальное давление, индекс оксигенации, уровень рН и лактата [24].

Сравнению эффективности применения различных препаратов сурфактанта посвящен Кокрановский обзор 16 рандомизированных контролируемых исследований. Существенные различия в исходах РДС были отмечены при анализе 9 исследований, в ходе которых сравнивалось терапевтическое применение берактанта и порактанта альфа. В группе детей, получивших берактант, был отмечено увеличение риска смерти, большая частота кислородозависимости в 36 нед постконцептуального возраста, гемодинамически значимого ОАП, потребности повторного введения сурфактанта. Разница в исходах может быть связана как с более высокой инициальной дозой порактанта альфа, так и с составом препаратов. Однако сопоставимых групп сравнения в данных исследованиях не было [25].

Таким образом, заместительная терапия сурфактантом является решающей в терапии РДС новорожденных. Применение экзогенного сурфактанта является патогенетически оправданным методом лечения, способным повысить эффективность вентиляционных стратегий, а также уровень выживаемости недоношенных новорожденных. Большинство аспектов применения сурфактанта было изучено в многоцентровых рандомизированных контролируемых исследованиях, многие из которых были проанализированы в систематических обзорах. Сурфактанты произвели революцию в респираторной поддержке в течение последних двух десятилетий – они снижали риск развития пнев-

моторакса и неонатальную смертность как при профилактическом применении, так и при проведении экстренной терапии у новорожденных с РДС или риском развития РДС. Очень раннее применение СРАР привело к изменению показаний к профилактическому введению сурфактанта [26]. Постепенно накапливается опыт ингаляционной сурфактантной терапии [27, 28].

Мнения по поводу сравнительной эффективности натуральных сурфактантов разнятся. Из представленных данных можно видеть, что было проведено много исследований для определения лучшего сурфактанта, оптимального времени первого и повторного введения препарата, однако вопрос о выборе лучшего препарата, оптимальной дозы и времени введения у детей с разным ГВ остается нерешенным. Так, в Европейском консенсусе по терапии РДС новорожденных 2013 г. говорится о том, что для терапии РДС порактант альфа в дозе 200 мг/кг лучше, чем порактант в дозе 100 мг/кг или берактант, так как при использовании порактанта быстрее улучшаются параметры оксигенации [29]. В то же время в рекомендациях Американской академии педиатрии 2014 г. указывается, что в настоящее время не очевидно наличие существенных различий в клинической эффективности между натуральными сурфактантами [30]. Учитывая низкий уровень смертности и осложнений, маловероятно, что можно будет доказать соответствующие различия в эффективности между различными препаратами натуральных сурфактантов. Существуют различия в объемах, используемых для лечения, различия в количестве сурфактанта, небольшие различия в краткосрочных физиологических исходах и в опыте работы персонала с сурфактантами. Тем не менее такие важные исходы, как смертность и БЛД, являются схожими. Чтобы избежать ошибок в дозировках и введении, предпочтительным может быть использование только одного вида сурфактанта в отделении новорожденных, по возможности, наименее дорогого [31].

До настоящего времени сохраняется необходимость новых исследований в отношении профилактики и лечения РДС новорожденных, чтобы разрешить имеющиеся контраргументы в оценке эффективности разных препаратов натуральных сурфактантов. Предстоит продолжить исследования, которые позволили бы выбрать наиболее эффективную стратегию респираторной поддержки в родильном зале, препарат сурфактанта, определить его начальную дозу и их количество в целом, время и способ его введения.

В настоящее время существует более 10 различных препаратов сурфактанта, 4 из них зарегистрированы в РФ (табл. 3).

Крупные контролируемые рандомизированные сравнительные исследования, посвященные эффективности препарата сурфактанта БЛ, отсутствуют. В этой связи эффективность данного препарата при лечении новорожденных с РДС остается на сегодняшний день малоизученной и сомнительной [33].

## Исследования по сравнению различных препаратов экзогенного сурфактанта

Год публикации, источник	Страна	Сравниваемые препараты сурфактанта (количество детей, получивших препарат)	ГВ, МТ при рождении	Статистически значимые результаты
2004 [19]	Турция	Бовактант (25) и берактант (25)	–	Статистически значимых различий по частоте возникновения пневмоторакса, сепсиса, ВЖК, БЛД, длительности ИВЛ, длительности госпитализации и выживаемости в течение первых 28 дней жизни получено не было
2010 [20]	Украина	Натуральные фосфолипиды (Неосурф, 90) и порактант альфа (52)	26–33 нед, 750–1750 г	Частота тяжелых ВЖК выше в группе детей, получивших порактант альфа ( $p < 0,05$ ); длительность ИВЛ, число повторных интубаций, длительность лечения в ОРИТ ниже в группе детей, получивших натуральные фосфолипиды
2010 [21]	США	Порактант альфа (25) и берактант (27)	24–29 нед	Продолжительность ИВЛ у детей, получивших порактант альфа, меньше – к 72 ч жизни были экстубированы 15 из 25 детей группы порактанта альфа ( $p = 0,029$ ); показатели смертности и частоты БЛД в группах достоверно не различались
2013 [22]	США	Берактант (20512), кальфактант (15385) и порактант альфа (15385)	27–33 нед, 966–2065 г	Достоверной разницы в частоте развития БЛД, синдромов утечки воздуха, уровню смертности не выявлено
2013 [23]	Австралия	Порактант альфа (425) и берактант (201)	23–31 нед	Значимых различий по уровню смертности, частоте БЛД в группах не выявлено
2014 [24]	Турция	Порактант альфа (15) и берактант (15)	26–36 нед	Увеличение перфузионного индекса происходило при введении обоих препаратов, чуть раньше у пациентов, получавших берактант; уровень СО нормализовался также в обеих группах, раньше – в группе детей, получивших порактант альфа

ГВ – гестационный возраст; ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние; БЛД – бронхолегочная дисплазия; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

Если опыт применения порактанта альфа отражен в отечественных публикациях [10, 16, 33, 34], то возможности применения берактанта практически не освещены в отечественной литературе ввиду недавней регистрации препарата в Российской Федерации.

Берактант появился на российском рынке с ноября 2014 г., однако в лечебных учреждениях нашей страны он появился сравнительно недавно, в 2016 г. Согласно официальной инструкции к применению препарата, с целью профилактики РДС новорожденных он может вводиться недоношенным новорожденным с МТ при рождении от 700 г или для лечения РДС новорожденных с признаками недостаточности сурфактанта [35].

Согласно имеющимся отечественным и зарубежным рекомендациям, первое введение натурального сурфактанта для лечения РДС должно проводиться как можно раньше после рождения [33, 36]. Применение берактанта также следует начать в максимально короткие сроки, предпочтительно в течение 15 мин от момента рождения. Рекомендуемая дозировка берактанта

составляет 100 мг/кг (4 мл/кг) массы тела [35].

Приводим собственные данные о частоте применения и способах введения берактанта в качестве профилактики и терапии РДС новорожденных в различных лечебно-профилактических учреждениях РФ у детей с различной МТ и ГВ при рождении. Целью данного анализа явилось накопление опыта проведения профилактики и лечения РДС с применением берактанта у недоношенных детей различного ГВ и МТ при рождении.

В 2016 г. из 10 038 детей, вошедших в анализ, родившихся МТ менее 2500 г, заместительную терапию сурфактантом получили 5469 (54,5%) детей. Среди всех детей с МТ при рождении менее 2500 г 1405 (14%) ребенка имели экстремально низкую МТ (ЭНМТ, 500–999 г), 2257 (22,5%) – очень низкую МТ при рождении (ОНМТ, 1000–1499 г), 6376 (63,5%) – низкую МТ при рождении (НМТ, 1500–2499 г). Наибольшая потребность во введении препаратов экзогенного сурфактанта отмечалась у детей с ЭНМТ, составив 95% (данные препараты

Препараты сурфактанта, зарегистрированные в РФ [32]

Группа препаратов	Торговое название	Непатентованное название	Источник сырья/добавки	Производитель (страна)
Натуральный препарат сурфактанта животного происхождения, полученный путем бронхоальвеолярного лаважа	Альвеофакт	Бовактант	Бычий	Lyomark (Германия)
Натуральные препараты сурфактанта животного происхождения, полученные из легочной ткани	Куросурф	Порактант альфа	Свиной, хлороформ-метаноловый экстракт	Chiesi Farmaceutici (Италия)
	Сурфактант БЛ	Сурфактант БЛ	Бычий	Биосурф (Россия)
Натуральный препарат сурфактанта животного происхождения, полученный из легочной ткани, с добавками	Сюрванта	Берактант	Бычий + дипальмитоил-фосфатидилхолин, глицерол-трипальмитат, пальмитиновая кислота	AbbVie (США)

Таблица 4

Способы введения берактанта у детей с МТ при рождении менее 2500 г

Способ введения берактанта	Количество детей, абс. (%)
Через интубационную трубку детям на ИВЛ	277 (36,6%)
Методика INSURE	209 (27,6%)
Малоинвазивный способ (LISA или др.)	271 (35,8%)
Общее количество детей, получивших берактант	757 (100%)

получили 1334 ребенка из 1405 детей с ЭНМТ). В группе детей с ОНМТ сурфактант получили 1697 (75,2%) детей, с НМТ – 2438 (38,2%).

Среди пациентов, потребовавших введения сурфактанта, берактант использовался у 757 (13,8%) детей.

Для введения сурфактанта использовались различные методики. Наряду с традиционным способом введения сурфактанта через интубационную трубку детям на ИВЛ использовались также методика INSURE и малоинвазивные способы введения сурфактанта (LISA и др.) Малоинвазивные методики введения сурфактанта применялись у 1926 (35,2%) детей, стратегия INSURE – у 1567 (28,7%), традиционный способ – у 1976 (36%). У детей с ЭНМТ для введения сурфактанта чаще других использовался традиционный метод, в группе детей с ОНМТ – практически с одинаковой частотой традиционный способ и малоинвазивные методики (в т.ч. LISA), в группе детей с НМТ сурфактант преимущественно вводился малоинвазивным способом и с использованием INSURE-стратегии, что может свидетельствовать о недостаточной реализации технологии малоинвазивного введения сурфактанта у детей с ЭНМТ. Аналогичным образом распределялись способы введения препарата сурфактанта берактант. Для введения берактанта наиболее часто использовались традиционный и малоинвазивный способы введения (табл. 4).

В группе детей с НМТ из 456 детей, получивших в качестве терапии РДС берактант, малоин-

вазивный способ введения LISA использовался у 181 (39,7%) новорожденного, несколько реже применялись стратегия INSURE и традиционный метод введения сурфактанта – у 138 (30,3%) и 137 (30%) новорожденных соответственно. Берактант 201 ребенку с ОНМТ чаще вводился традиционным способом (99 детей, 49,3%), методы LISA и INSURE применялись у 49 (24,4%) и 53 (26,4%) детей соответственно. Дети с ЭНМТ с одинаковой частотой получали берактант малоинвазивным (41/100; 41%) и традиционным способами (41/100; 41%), у остальных детей в данной группе применялась стратегия INSURE (18/100; 18%).

Сводные данные об особенностях сурфактантной терапии берактантом у детей с различной МТ при рождении представлена в табл. 5.

Анализируя структуру новорожденных детей, потребовавших проведения заместительной сурфактантной терапии, необходимо отметить, что в последние годы внимание клиницистов было сосредоточено главным образом на глубоконедоношенных детях, в уходе за которыми достигнуты большие успехи. Одновременно с этим во всем мире прогрессивно увеличивается частота преждевременных родов в основном за счет родов на поздних сроках беременности, которые составляют более 70% всех преждевременных родов и около 9% всех живорожденных [37]. Младенцы, рожденные на сроке гестации 34–36 нед, обычно рассматриваются как достаточно зрелые, имеющие низкий риск заболева-



## Особенности сурфактантной терапии у детей с различной МТ при рождении

Показатели	МТ при рождении			
	ЭНМТ (n=1405)	ОНМТ (n=2257)	НМТ (n=6376)	
Потребность в сурфактантной терапии, абс. (%)	1334 (95%)	1697 (75,2%)	2438 (38,2%)	
Применение берактанта, абс. (%)	100 (7,5%)	201 (11,8%)	456 (18,7%)	
Метод введения берактанта, абс. (%)	LISA	41 (41%)	49 (24,4%)	181 (39,7%)
	INSURE	18 (18%)	53 (26,4%)	138 (30,3%)
	Традиционный	41 (41%)	99 (49,3%)	137 (30%)

емости и смертности. Однако эпидемиологическими исследованиями, проведенными в последние годы, установлено, что поздние недоношенные в неонатальном периоде имеют высокий риск респираторных осложнений и смертности, которая в 3–4 раза выше, чем у доношенных, в 30% случаев развивают РДС, требующий респираторной поддержки и чаще, чем у глубоко недоношенных новорожденных, осложняющийся персистирующей легочной гипертензией и синдромом утечки воздуха [38].

Таким образом, в РФ был накоплен первый масштабный опыт применения берактанта

в профилактике и лечении РДС у недоношенных детей различного ГВ и МТ при рождении. Повторное введение берактанта потребовалось в 8% случаев. Берактант продемонстрировал эффективность и высокий профиль безопасности при лечении РДС новорожденных, возможность использования различных способов введения препарата, соответствующих современным общемировым тенденциям респираторной терапии новорожденных.

**Финансирование, конфликт интересов:** отсутствуют.

## Литература

1. Chakraborty M, Kotecha S. Pulmonary surfactant in newborn infants and children. *Breathe*. 2013; 90: 476–488.
2. Tran Dinh DE, Anderson GW. Hyaline-like membranes associated with the newborns lungs: a review of the literature. *Obstet. Gynecol. Surv.* 1953; 8: 1–44.
3. Pattle RE. Properties, function and origin of the alveolar lining layer. *Nature*. 1955; 25: 175 (4469): 1125–1126.
4. Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Am. J. Dis. Child.* 1959; 97: 517–523.
5. Polin RA, Fox WW, Abman SH, Whitsett JA. Composition of pulmonary surfactant lipids and proteins. In: Polin R.A., Fox W.W., Abman S.H., eds. *Fetal and Neonatal Physiology*. 4 Ed. Philadelphia, Saunders, 2011: 1084–1093.
6. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 27 декабря 2011 г. № 1687н «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке ее выдачи».
7. Fujiwara T, Maeta H, Chida S, Morita T, Watabe Y, Abe T. Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. *Lancet*. 1980; 1 (8159): 55–59.
8. Noack G, Berggren P, Curstedt T, Grossmann G, Herin P, Mortenson W, Nilsson R, Robertson B. Severe neonatal respiratory distress syndrome treated with the isolated phospholipid fraction of natural surfactant. *Acta Paediatr. Scand.* 1987; 76: 697–705.
9. Collaborative European Multicenter Study Group: Surfactant replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome: an international randomized clinical trial. *Pediatrics*. 1988; 82: 683–691.
10. Гребенников В.А., Миленин О.Б., Рюмина И.И. Респираторный дистресс-синдром у новорожденных. М.: Вестник медицины, 1995: 136.
11. Liechty EA, Donovan E, Purohit D, Gilhooly J, Feldman B, Noguchi A, Denson SE, Sehgal SS, Gross I, Stevens D. Reduction of neonatal mortality after multiple doses of bovine surfactant in low birth weight neonates with respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 1991; 88: 19–28.
12. Hoekstra RE, Jackson JC, Myers TF, Frantz ID 3rd, Stern ME, Powers WF, Maurer M, Raye JR, Carrier ST, Gunkel JH. Improved neonatal survival following multiple doses of bovine surfactant in very premature neonates at risk for respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 1991; 88 (1): 10–18.
13. Zola EM, Overbach AM, Gunkel JH, Mitchell BR, Nagle BT, DeMarco NG, Henwood GA, Gold AJ. Treatment Investigational New Drug experience with Surfactant (beractant). *Pediatrics*. 1993; 91 (3): 546–551.
14. Kribs A, Hartel C, Kattner E, Vochem M. Surfactant without intubation in preterm infants with respiratory distress: first multi-center data. *Klin. Padiatr.* 2010; 222 (1): 13–17.
15. Рамос-Наварро К., Санчес-Луна М., Себаллос-Сарпато С., Гонсалес-Пачеко Н. Малоинвазивное введение берактанта недоношенным новорожденным: пилотное исследование. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2016; 4: 1–8.
16. Ашерова-Юшкова Д.В., Гребенников В.А., Чапарова Т.В., Шмелева А.А., Городова Е.В., Лященко А.Ю., Баданина Ю.С., Протасова М.О., Пелевина А.А., Кочешков С.Н. Методика малоинвазивного введения сурфактанта (LISA) у глубоко недоношенных детей. *Педиатрия*. 2016; 95 (1): 10–16.
17. Celik M, Bulbul A, Uslu S, Dursun M, Guran O, Kiray Bas E, Arslan S, Zubarioglu U. A comparison of the effects of invasive mechanic ventilation-surfactant therapy and non-invasive nasal-continuous positive airway pressure in preterm newborns. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2017; 31: 1–7.
18. Karadag A, Ozdemir R, Degirmencioglu H, Uras N, Dilmen U, Bilgili G, Erdeve J, Cakir U, Atasay B. Comparison of three different administration positions for intratracheal beractant in preterm newborns with respiratory distress syndrome. *Pediatrics and Neonatology*. 2016; 57: 105–112.
19. Yalaz M, Arslanoglu S, Akisu M, Ergun O, Kultursay N. A comparison of efficacy between two natural exogenous surfactant preparations in premature infants with respiratory distress syndrome. *Klin. Padiatr.* 2004; 216 (4): 230–235.
20. Добрянский Д.А., Новикова Е.В., Салабай З.В., Децик О.Я., Дубровна Ю.Ю., Борисюк Е.П., Патсернак О.В., Процик С.В., Иванова И.А., Бонеецкая Л.В., Леженко Г.О., Щербина Н.С. Многоцентровое исследование сравнительной клинической эффективности препаратов экзогенного сурфактанта «Неосурф» и «Куросурф» в лечении РДС у недоношенных новорожденных. *Современная педиатрия*. 2010; 2 (30): 164–169.
21. Fujii AM, Patel SM, Allen R, Doros G, Guo CY, Testa S. Poractant alfa and beractant treatment of very premature infants with respiratory distress syndrome. *J. Perinatol.* 2010; 30 (10): 665–670.



22. Trembath A, Hornik CP, Clark R, Smith PB, Daniels J, Laughon M. Comparative effectiveness of 3 surfactant preparations in premature infants. *J. Pediatr.* 2013; 163 (4): 955–960.
23. Paul S, Rao S, Kohan R, McMichael J, French N, Simmer K. Poractant alfa versus beractant for respiratory distress syndrome in preterm infants: a retrospective cohort study. *J. Paediatr. Child Health.* 2013; 49 (10): 839–844.
24. Terek D, Gonulal D, Koroglu OA, Yalaz M, Akisu M, Kultursay N. Effects of two different Exogenous Surfactant Preparations on serial peripheral perfusion index and tissue carbon monoxide measurements in preterm infants with severe Respiratory distress syndrome. *Pediatrics and Neonatology.* 2015; 56: 248–255.
25. Singh N, Halliday HL, Stevens TP, Suresh G, Soll R, Rojas-Reyes MX. Comparison of animal-derived surfactants for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 21 (12): CD010249.
26. Овсянников Д.Ю., Болибок А.М., Кршминская И.В., Дегтярева Е.А. Доказательная пульмонология новорожденных и грудных детей. Д.Ю. Овсянников, ред. М.: РУДН, 2017: 144.
27. Abdel-Latif ME, Osborn DA. Nebulised surfactant in preterm infants with or at risk of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2012; 10: CD008310.
28. Перепелица С.А., Лучина А.А. Ингаляционная сурфактант-терапия у новорожденных при искусственной вентиляции легких. *Общая реаниматология.* 2014; 10 (5): 44–51.
29. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, Saugstad OD, Simeoni U, Speer CP, Vento M, Halliday HL. European Association of Perinatal Medicine. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants – 2013 update. *Neonatology.* 2013; 103: 353–368.
30. Polin RA, Carlo WA. Surfactant replacement therapy

- for preterm and term neonates with respiratory distress. *Pediatrics.* 2014; 133 (1): 156–163.
31. Jobe AH. Сурфактант и стратегии его клинического применения. В кн.: Банкалари Э. Легкие новорожденных. Р. Полин, ред; пер. с англ., Д.Ю. Овсянников, ред. М.: Логосфера, 2015: 95–130 (Проблемы и противоречия в неонатологии).
32. Вауэр Р. Сурфактант в неонатологии. Профилактика и лечение респираторного дистресс-синдрома новорожденных: пер. с нем. Г.А. Шишко, Т.К. Чувакова, ред. М.: Мед. лит., 2011: 96.
33. Ионов О.В., Дегтярев Д.Н., Пруткин М.Е., Мостовой А.В., Байбарина Е.Н., Дегтярева М.В., Гребенников В.А., Антонов А.Г., Рындин А.Ю., Киртбая А.Р., Ленюшкина А.А., Мухаметшин Ф.Г., Панкратов Л.Г., Романенко К.В., Аверин А.П., Солдатова И.Г. Ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом: Методические рекомендации. Н.Н. Володин, ред. М., 2015: 63.
34. Воробьев П.А., Зайцев А.А., Краснова Л.С., Тюрина И.В., Воробьев А.П., Дугин Д.Н. Оценка медицинской технологии применения порактанта альфа лечения респираторного дистресс-синдрома у недоношенных новорожденных детей. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2016; 11–12: 55–61.
35. Сюрванта – официальная инструкция по применению. [https://medi.ru/instrukciya/syurvanta\\_7235](https://medi.ru/instrukciya/syurvanta_7235).
36. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, Saugstad OD, Simeoni U, Speer CP, Vento M, Visser GH, Halliday HL. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2016 Update. *Neonatology.* 2017; 111: 107–125.
37. Loftin RW, Habli M, Snyder C, Cormier CM, Lewis DF, Defranco EA. Late Preterm Birth. *Rev. Obstet. Gynecol.* 2010; 3 (1): 10–19.
38. Wang J, Liu X, Zhu T, Yan C. Analysis of neonatal respiratory distress syndrome among different gestational segments. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8 (9): 16273–16279.

© Коллектив авторов, 2017

DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-1-114-121  
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-1-114-121>

А.С. Шарыкин<sup>1,2</sup>, И.И. Трунина<sup>1,2</sup>, Н.Д. Тележникова<sup>2</sup>,  
 Н.П. Котлукова<sup>1,2</sup>, Е.В. Карелина<sup>2</sup>

## МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ СИНДРОМЕ МАРФАНА

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, <sup>2</sup>ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой» ДЗМ, Москва, РФ



Синдром Марфана (СМ) относится к наследственным заболеваниям, которые сопровождаются изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы, наиболее грозное из которых – аневризматическое расширение восходящей аорты с ее расслоением. Последние годы характеризуются углубленными исследованиями патофизиологических механизмов, приводящих к дилатации аорты, и изучением возможностей медикаментозного воздействия на эти процессы. В настоящей статье изложены основные принципы назначения бета-адреноблокаторов, антагонистов рецепторов ангиотензина и некоторых других лекарственных средств у детей с СМ. Проведен анализ исследований, сопоставляющих эффективность различных препаратов и их комбинаций при данной патологии, изложены эхокардиографические критерии, используемые в

### Контактная информация:

Трунина Инна Игоревна – д.м.н., врач-детский кардиолог, зав. отд. кардиологии ГБУЗ г. Москвы «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой ДЗМ»  
 Адрес: Россия, 125480, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, 28  
 Тел.: (495) 496-91-00, E-mail: itrunina@mail.ru  
 Статья поступила 30.10.17, принята к печати 10.01.18.

### Contact Information:

Trunina Inna Igorevna – MD., pediatric cardiologist, head of Cardiology Department, Z.A. Bashlyayeva Children City Clinical Hospital  
 Address: Russia, 125480, Moscow, Geroes Panfilovtsev str., 28  
 Tel.: (495) 496-91-00, E-mail: itrunina@mail.ru  
 Received on Oct. 30, 2017, submitted for publication on Jan. 10, 2018.