

М.Е. Пруткин¹, И.В. Виноградова², А.С. Петрова³, О.И. Милева⁴, В.В. Горев⁵,
А.А. Семешкин⁶, А.В. Макарова⁷

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ БЕРАКТАНТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

¹ГБУЗ Свердловской области «Областная детская клиническая больница № 1», г. Екатеринбург;

²ГБУЗ МО «Щелковский перинатальный центр»; ³Московский областной перинатальный центр;

⁴Городская клиническая больница № 24 ДЗМ, перинатальный центр; ⁵Городская клиническая больница № 3 ДЗМ, филиал «Перинатальный центр»; ⁶Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова ДЗМ;

⁷ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.П. Демикова ДЗМ», родильный дом, Москва, РФ



Респираторный дистресс-синдром (РДС) недоношенных новорожденных остается серьезной проблемой здравоохранения. Целью настоящего исследования являлось описание эффективности и безопасности берактанта при лечении РДС у недоношенных новорожденных в клинической практике в Российской Федерации. Настоящее исследование являлось многоцентровым ретроспективным исследованием, проводимым в Российской Федерации в когорте недоношенных новорожденных, получавших берактант для лечения РДС. В исследование включали новорожденных, которые получали берактант в течение первых 12 ч после рождения в связи с РДС и для которых были доступны данные для оценки основной конечной точки. Основной конечной точкой являлась доля возникновения летального исхода или развития бронхолегочной дисплазии (БЛД) по причине РДС в течение первых 28 дней жизни. Из 267 новорожденных с РДС, включенных в настоящее исследование, 95,13% детей получили одну дозу берактанта. Две дозы берактанта получили лишь 4,87% детей. Летальные исходы в связи с РДС в ходе периода оценки продолжительностью 28 дней зарегистрированы не были. Развитие БЛД умеренной или высокой степени тяжести по причине РДС в течение первых 28 дней жизни было зафиксировано у 8% новорожденных (95% ДИ: 5%–12%). Результаты оценки основной конечной точки эффективности были клинически сопоставимы для детей, получавших берактант различными методами (8% – для метода INSURE [интубация-сурфактант-экстубация], инвазивного и малоинвазивного метода). В ходе исследования было зарегистрировано три серьезных нежелательных явления, однако ни одно из них не было расценено как связанное с применением берактанта. Был сделан вывод о том, что результаты применения берактанта в клинической практике в Российской Федерации соответствуют ранее сообщенному соотношению пользы и риска применения данного сурфактанта. Введение берактанта с использованием малоинвазивных методов, по всей видимости, является приемлемым и выполнимым. К ограничениям настоящего исследования относятся его ретроспективный характер с возможной систематической ошибкой отбора наблюдений, а также отсутствие контрольной группы.

Ключевые слова: берактант, сурфактант, респираторный дистресс-синдром, недоношенные новорожденные, бронхолегочная дисплазия.

Цит.: М.Е. Пруткин, И.В. Виноградова, А.С. Петрова, О.И. Милева, В.В. Горев, А.А. Семешкин, А.В. Макарова. Эффективность и безопасность берактанта при лечении респираторного дистресс-синдрома недоношенных новорожденных в клинической практике в Российской Федерации: ретроспективное наблюдательное многоцентровое исследование. Педиатрия. 2019; 98 (1): 80–87.

Контактная информация:

Петрова Анастасия Сергеевна – к.м.н., зав. отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных Московского областного перинатального центра
Адрес: Россия, 143900, г. Балашиха, шоссе Энтузиастов, 12
Тел.: (903) 569-06-84, E-mail: trifonovaas@gmail.com
Статья поступила 5.12.18, принята к печати 20.01.19.

Contact Information:

Petrova Anastasia Sergeevna – Ph.D., head of Resuscitation and Intensive Care of Newborns Department, Moscow Regional Perinatal Center
Address: Russia, 143900, Balashikha, Shosse Entuziastov, 12
Tel.: (903) 569-06-84, E-mail: trifonovaas@gmail.com
Received on Dec. 5, 2018, submitted for publication on Jan. 20, 2019.

EFFECTIVENESS AND SAFETY OF BERACTANT FOR THE TREATMENT OF RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME IN PREMATURE NEWBORNS IN THE CLINICAL SETTING IN THE RUSSIAN FEDERATION: MULTI-CENTER, RETROSPECTIVE COHORT STUDY

¹Sverdlovsk Oblast Regional Children's Clinical Hospital № 1, Yekaterinburg, Sverdlovsk Oblast; ²Shchyolkovo Perinatal Center, Shchyolkovo, Moscow Oblast; ³Moscow Oblast Regional Perinatal Center, Balashikha, Moscow Oblast; ⁴Perinatal Center with the Moscow City Clinical Hospital № 24 of the Moscow Department of Healthcare, Moscow; ⁵Perinatal Center Subsidiary with the Moscow City Clinical Hospital № 3 of the Moscow Department of Healthcare, Moscow; ⁶O.M. Filatov Moscow City Clinical Hospital № 15 of the Moscow Department of Healthcare, Moscow; ⁷Maternity Hospital with the V.P. Demikhov Moscow City Clinical Hospital of the Moscow Department of Healthcare, Moscow, Russia

Respiratory distress syndrome (RDS) in premature newborns remains a significant problem. The aim of this study was to describe the effectiveness and safety of treatment with beractant in premature newborns with RDS in the routine clinical setting in the Russian Federation. This was a Russian national, multicenter, retrospective study of a cohort of preterm newborns who received beractant for treatment of RDS. To be eligible in this study, infants were required to be treated with beractant within the first 12 hours after birth due to a diagnosis of RDS and have data available for the assessment of primary endpoint. The primary endpoint was the incidence proportion of mortality or development of bronchopulmonary dysplasia (BPD) due to RDS within 28 days of life. Among 267 infants with RDS in this study treated with beractant one dose of beractant was administered in 95,13% of babies. Only 4,87% of babies received two doses of beractant. No deaths due to RDS during 28 day evaluation period were reported. Development of moderate or severe BPD due to RDS within 28 days of life was observed in 8% of babies (95% CI: 5% – 12%). Primary effectiveness endpoint was clinically comparable between babies administered beractant with any method used in this study (8% for INSURE, invasive and minimally invasive method). Three serious adverse events were reported but none of them was considered to be related to beractant. As a conclusion, the use of beractant in a clinical setting within the Russian Federation seems to be in accordance with the benefit-risk-profile previously reported for this surfactant. Less invasive methods of beractant administration seems to be acceptable and feasible. Limitations of this study include retrospective nature of the study with possible selection bias and lack of control group.

Keywords: Beractant, surfactant, respiratory distress syndrome, premature infants, bronchopulmonary dysplasia.

Quote: M.E. Prutkin, I.V. Vinogradova, A.S. Petrova, O.I. Mileva, V.V. Gorev, A.A. Semeshkin, A.V. Makarova. Effectiveness and safety of beractant for the treatment of respiratory distress syndrome in premature newborns in the clinical setting in the Russian Federation: multi-center, retrospective cohort study. *Pediatrics*. 2019; 98 (1): 80–87.

Респираторный дистресс-синдром (РДС) недоношенных новорожденных остается серьезной проблемой здравоохранения. В Российской Федерации РДС ежегодно регистрируется у 30 000 недоношенных новорожденных [1]. Этот синдром остается одной из главных причин возникновения дыхательной недостаточности и развивается примерно у 1,9% недоношенных новорожденных в Российской Федерации [1]. Согласно данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, неонатальная смертность от РДС в Российской Федерации достигает 6,6% [1, 2].

Введение легочного сурфактанта недоношенным новорожденным с РДС было начато в 1990-х годах и стало одним из наиболее важных достижений неонатологии, позволившим существенно снизить смертность от РДС [3, 4]. Систематические обзоры рандомизированных

контролируемых исследований подтверждают, что введение сурфактанта недоношенным новорожденным с РДС снижает смертность, частоту развития синдрома утечки воздуха (пневмоторакса и интерстициальной эмфиземы легких), а также уменьшает риск возникновения хронической болезни легких или летального исхода к 28-му дню жизни. В настоящее время тактика ведения РДС претерпела изменения, и, согласно современным клиническим рекомендациям, в качестве альтернативы профилактическому эндотрахеальному введению сурфактанта следует применять антенатальные стероиды и назальную вентиляцию с постоянным положительным давлением в дыхательных путях (nCPAP) с момента рождения [5, 6].

На данный момент nCPAP является приемлемой альтернативой введению сурфактанта недоношенным новорожденным с РДС, так как у

многих детей это позволяет избежать применения непрерывной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и осуществлять безопасный контроль за дыханием при более низкой концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе (FiO_2), что снижает риск летального исхода и развития иных осложнений у недоношенных новорожденных [7, 8].

Тем не менее введение сурфактантов с помощью интубационной трубки остается основным методом лечения при неэффективности СРАР (50%), а также при использовании в качестве резервной терапии при развитии РДС [9]. У детей, которым требуется введение сурфактанта, применения ИВЛ также можно избежать путем использования метода INSURE (интубация-сурфактант-экстубация с переходом на СРАР) и малоинвазивного введения [10, 11].

По состоянию на 2015 г. в Российской Федерации было зарегистрировано четыре экзогенных сурфактанта, являющихся сурфактантами животного происхождения: Сюрванта® (берактант, «ЭббВи»), США (экстракт из легких крупного рогатого скота); Куросурф (порактант альфа, «Къези»), Италия (экстракт из легких свиньи); Сурфактант-БЛ (Сурфактант-БЛ, «Биосурф»), Российская Федерация (экстракт из легких крупного рогатого скота) и Альвеофакт (бовактант, «Лиомарк Фарма», экстракт из легких крупного рогатого скота), Германия.

Берактант (Сюрванта®) [12] является экзогенным сурфактантом из легких крупного рогатого скота. Он был впервые зарегистрирован в Германии в 1989 г. и одобрен для применения в более чем 80 странах мира. В ноябре 2014 г. препарат был зарегистрирован Министерством здравоохранения Российской Федерации. Опубликованные клинические данные о лечении берактантом недоношенных новорожденных в Российской Федерации отсутствовали.

Результаты комбинированного анализа двух рандомизированных контролируемых базовых исследований берактанта при применении в качестве резервной терапии, проведенных Lietchy et al. (1988–1989), указывали на статистически значимо меньшую смертность в группе недоношенных новорожденных, получавших берактант, по сравнению с контрольной группой (не получавшей берактант). Данная разница была зарегистрирована для летальных исходов по любой причине (18,4 и 27,3%, $p=0,002$), летальных исходов по причине развития РДС (9 и 20,3%, $p<0,001$), а также случаев развития бронхолегочной дисплазии (БЛД) или летальных исходов в связи с РДС (51,2 и 64,6%, $p<0,001$) [13]. Недоношенные новорожденные, получавшие берактант, также имели статистически значимо меньший риск развития интерстициальной эмфиземы легких (18,6 и 39,3%, $p<0,001$) и других синдромов утечки воздуха (11,5 и 25,9%, $p<0,001$) [13].

Согласно рутинной клинической практике, в Российской Федерации лечение новорожденных

с низкой массой тела проводится в специализированных перинатальных центрах, в которых есть оборудование для респираторной поддержки (кувезы, аппараты для СРАР, непрерывной ИВЛ, ВЧО ИВЛ [высокочастотной осцилляционной искусственной вентиляции легких] и ОБЧ ИВЛ [объемной высокочастотной искусственной вентиляции легких]). Такие центры распределены по регионам Российской Федерации и расположены в главных городах административных районов. В качестве клинических рекомендаций в данных центрах используются методические рекомендации по ведению новорожденных с РДС (2016), разработанные Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины совместно с Ассоциацией неонатологов и Союзом педиатров России. Лечение РДС с использованием берактанта проводится согласно локальной инструкции по применению препарата.

Целью настоящего ретроспективного исследования являлось описание текущей рутинной клинической практики по применению берактанта для лечения РДС у недоношенных новорожденных в Российской Федерации, а также эффективности данного лекарственного средства. Основная конечная точка исследования (доля возникновения летального исхода или развития БЛД по причине РДС у недоношенных новорожденных, получающих берактант в течение первых 28 дней жизни) наиболее часто используется для исследований препарата Сюрванта® и других сурфактантов [13, 14] и позволяет наглядно продемонстрировать результаты соответствующего лечения.

Материалы и методы исследования

Настоящее исследование являлось многоцентровым ретроспективным исследованием, проводимым в Российской Федерации в когорте недоношенных новорожденных, получавших берактант для лечения РДС. Мы проводили данное исследование в соответствии с Хельсинкской декларацией (Форталеза, 2013), руководством по надлежащей практике фармакоэпидемиологии (GPP) для неинтервенционных исследований и соответствующими законодательными и регуляторными требованиями, действующими в Российской Федерации.

Протокол исследования был одобрен локальными этическими комитетами участвующих в нем исследовательских центров. Мониторинг исследовательских центров в рамках настоящего исследования не проводился.

Сбор данных. Исследователям было предложено определить дату наличия берактанта в медицинском учреждении и с этого дня осуществлять сбор всех медицинских записей, соответствующих необходимым критериям согласно протоколу, без их отбора и в хронологическом порядке назначения берактанта в этом центре. Для оценки обобщаемости данных, включенных в анализ, исследователи в отдельной форме указывали количество медицинских записей,

соответствующих необходимым критериям, но не включенных в настоящее ретроспективное исследование. Для использования в рамках исследования медицинские записи должны были содержать данные о новорожденных, у которых терапия берактантом была начата в течение первых 12 ч после рождения в связи с развитием РДС и продолжалась в течение 28 дней перед включением в исследование. В этих записях также должны были содержаться данные для оценки основного параметра оценки. В исследование не включали медицинские записи о новорожденных, которые получали иные сурфактанты, имели крупные врожденные пороки развития или хромосомные аномалии, врожденный сепсис, внутриутробную пневмонию в анамнезе или отечную форму гемолитической болезни новорожденных, а также если разрыв околоплодных оболочек произошел более чем за 24 ч до начала родов, безводный период, оцененный в ходе родов, составлял более 5 дней или имелись сведения об участии в другом клиническом исследовании.

Дизайн и конечные точки. Настоящее исследование было ретроспективным с вторичным использованием данных, ранее полученных от медицинских работников для других целей. В соответствии с ретроспективным дизайном, исследование включало один визит, в ходе которого врачи собирали информацию из хранящихся в архиве медицинских записей пациентов с РДС, получавших берактант в перинатальных центрах и отделениях реанимации и интенсивной терапии республиканских и областных медицинских учреждений.

Основным показателем оценки был летальный исход или развитие БЛД по причине РДС в течение первых 28 дней жизни. Дополнительными показателями являлись значения FiO_2 в течение первых 72 ч после введения берактанта, показатели среднего давления в дыхательных путях (МАР) в течение первых 72 ч после введения берактанта и случаи проведения ИВЛ в течение более 10 дней за первые 28 дней жизни. В рамках оценки безопасности регистрировали только случаи возникновения серьезных нежелательных явлений (СНЯ).

Определение размера выборки и статистические методы. Результаты комбинированного анализа двух крупных исследований, проведенного Liechty et al. [13], показали, что после введения сурфактанта из легких крупного рогатого скота (берактанта) у 51,2% недоношенных новорожденных с низкой массой тела регистрировались летальные исходы или случаи развития БЛД. Таким образом, предполагалось, что в рамках настоящего ретроспективного исследования к 28-му дню жизни развитие БЛД или летальные исходы будут зарегистрированы у схожего числа пациентов. Размер выборки, равный 267 пациентам, позволял оценить долю возникновения события с использованием простого асимптотического двустороннего 95% доверительного интервала (ДИ) для одной доли с учетом нормального распределения с величиной интервала равной 6% (т.е. на половине ширины 95% ДИ) от наблюдаемой доли для доли равной 51%.

Анализ всех данных проводили с помощью методов описательной статистики с использованием ПО

IBM SPSS Statistics. Двусторонние 95% ДИ были получены с помощью точного метода Клоппера–Пирсона.

Результаты

Сбор данных был проведен в 15 исследовательских центрах с июня 2016 г. по март 2017 г. В рамках исследования были собраны медицинские записи 267 новорожденных, удовлетворяющих критериям отбора согласно протоколу. Сбор данных был прекращен после получения 267 подходящих медицинских записей. Медицинские записи, удовлетворяющие критериям отбора в исследование, но не включенные в настоящее ретроспективное исследование во время периода сбора данных, отсутствовали. Данные всех 267 медицинских записей были включены в итоговый анализ.

Демографические и исходные характеристики пациентов приведены в табл. 1. Средний гестационный возраст включенных в исследование детей составлял 32 недели, средняя масса тела при рождении – 1865 г, девочек было меньше (44%), чем мальчиков. Большинство детей (97%) относились к европеоидной расе. Антенатальные стероиды применялись в 38% случаев, а средняя продолжительность лечения составляла 2 дня.

Информация о методе введения берактанта, использовании СРАР, применении кислорода ($\geq 40\%$) и стандартной ИВЛ (СИВЛ) приведена в табл. 2. Метод INSURE для введения берактанта использовался для 40% детей, инвазивные и малоинвазивные методы – у 38 и 22% детей соответственно. Одна доза берактанта была введена 95,13% новорожденных, две дозы – 4,87% детей. Вентиляция с постоянным положительным давлением в дыхательных путях использовалась для большинства детей (85%). Кислород и СИВЛ применялись примерно у половины новорожденных. Медиана продолжительности лечения с применением СРАР, кислорода и СИВЛ составляла 48 ч, 72 ч и 72 ч соответственно.

Результаты оценки основного показателя эффективности приведены в табл. 3. Летальные исходы в связи с РДС в ходе периода оценки продолжительностью 28 дней не регистрировались, однако один летальный исход произошел по иной причине, чем РДС (дополнительные сведения о причине смерти отсутствовали). Развитие БЛД умеренной или высокой степени тяжести по причине РДС в течение первых 28 дней жизни было зафиксировано у 7,9% новорожденных. Частота возникновения БЛД была сопоставима у детей, получавших берактант с использованием метода INSURE, с помощью инвазивного и малоинвазивного метода (всего БЛД была зарегистрирована у 8% детей).

Результаты оценки FiO_2 и МАР были доступны для 238 детей (89,14%). Результаты оценки FiO_2 в течение первых 72 ч после введения берактанта приведены на рис. 1. При первом измерении (через 5–30 мин после введения берактан-

Демографические и исходные характеристики пациентов

Демографические и исходные характеристики	Все участники исследования (n=267)
Гестационный возраст, нед*	32 (2)
Масса тела при рождении, г*	1865 (553)
Пол	
Женский, n (%)	118 (44,19)
Мужской, n (%)	149 (55,81)
Раса	
Европеоидная, n (%)	260 (97,38)
Монголоидная, n (%)	7 (2,62)
Применение антенатальных стероидов, n (%)	102 (38,2)
Продолжительность применения антенатальных стероидов, дни*	2 (0,6)**
Продолжительность госпитализации после рождения, дни*	21 (17)

*Данные приведены в виде средних значений (СО), **n=102 (дети, получавшие антенатальные стероиды).

Таблица 2

Данные о лечении

Данные о лечении	Все пациенты (n=267)
Метод введения берактанта*	
INSURE, n (%)	107 (40,07)
Инвазивный метод, n (%)	102 (38,2)
Малоинвазивный метод, n (%)	60 (22,47)
Количество доз берактанта	
Одна доза, n (%)	254 (95,13)
Две дозы, n (%)	13 (4,87)
Использование СРАР, n (%)	227 (85,02)
Количество сеансов СРАР за время госпитализации**	1 (1-1)
Продолжительность сеансов СРАР, ч**	48 (24-96)
Применение кислорода ($\geq 40\%$), n (%)	148 (55,43)
Количество сеансов применения кислорода за время госпитализации**	1 (1-1)
Продолжительность сеансов применения кислорода, ч**	72 (24-168)
Применение СИВЛ, n (%)	117 (43,82)
Количество сеансов СИВЛ за время госпитализации**	1 (1-1)
Продолжительность сеансов СИВЛ, ч**	72 (32-144)

*Двум пациентам берактант вводился с применением двух методов. При инвазивном методе, в отличие от метода INSURE (интубация-сурфактант-экстубация с переходом на СРАР), берактант вводился через интубационную трубку во время непрерывной ИВЛ; **данные приведены как медианы (межквартильные диапазоны) для детей, которым проводили соответствующее лечение (n= 227 для СРАР, n=148 для кислорода и n=117 для СИВЛ).

та) минимальные ($\min FiO_2$) и максимальные ($\max FiO_2$) значения FiO_2 были выше у детей, которым берактант вводился с помощью инвазивного метода. Минимальные и максимальные значения FiO_2 снижались с течением времени вне зависимости от метода введения берактанта.

Результаты оценки МАР в течение первых 72 ч после введения берактанта приведены на рис. 2. В течение 72-часового периода оценки минимальные (\min МАР) значения МАР были выше у детей, которым берактант вводился с помощью инвазивного метода. Минимальные значения МАР также снижались с течением времени вне зависимости от метода введения берактанта.

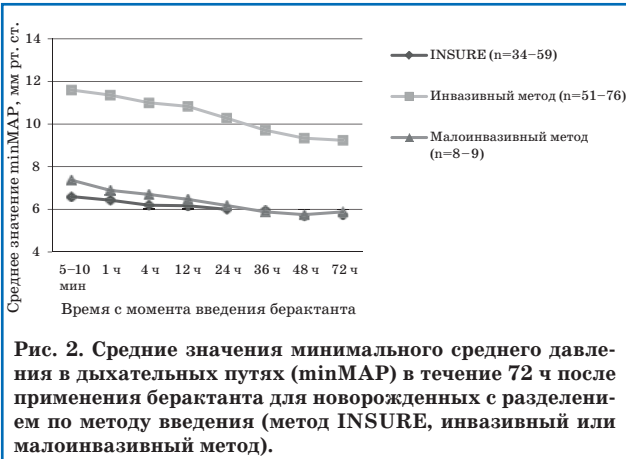
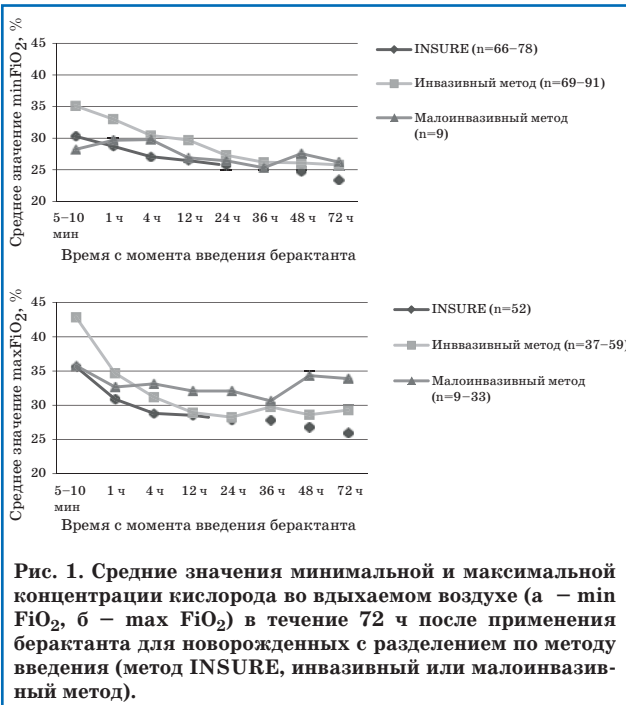
Информация о необходимости применения ИВЛ в течение более 10 дней за первые 28 дней жизни была получена для 265 детей. В таком режиме (в течение более 10 дней за первые 28

дней жизни) ИВЛ применялась для 73 (27,55%) детей (табл. 3).

В течение периода применения берактанта СНЯ были зарегистрированы у 3 детей, получавших этот препарат (1,12%). Все СНЯ возникли у детей, которым берактант вводился с помощью инвазивного метода, и эти СНЯ были расценены исследователями как несвязанные с применением берактанта (табл. 4).

Обсуждение

Настоящее исследование было проведено с целью описания вариантов применения, эффективности и профиля безопасности берактанта при лечении РДС у недоношенных новорожденных в клинической практике в Российской Федерации. Сбор данных для настоящего исследования был начат примерно в то же время, когда берактант стал доступен для применения в



Российской Федерации. Таким образом, настоящее исследование включает результаты первого

применения берактанта в условиях местной клинической практики в Российской Федерации.

В этом исследовании были проанализированы данные 267 детей, получавших берактант в 15 исследовательских центрах. Результаты исследования показали, что у 40% детей берактант вводили с использованием метода INSURE, а инвазивные и малоинвазивные методы использовали у 38 и 22% детей соответственно. Частое использование менее инвазивных методов введения берактанта в ходе настоящего исследования объясняется возрастающим признанием этих методов. Так, результаты сравнительно недавних исследований показали, что применение менее инвазивных методов введения сурфактанта возможно у глубоко недоношенных новорожденных и приводит к меньшей частоте осложнений по сравнению с введением сурфактанта с использованием интубационной трубки [15, 16].

Летальные исходы в связи с РДС в ходе периода оценки продолжительностью 28 дней зарегистрированы не были. В рамках настоящего исследования при лечении берактантом было зарегистрировано значительно меньше неблагоприятных клинических исходов, чем в рамках двух предыдущих исследований. БЛД умеренной или высокой степени тяжести в связи с РДС развилась в течение первых 28 дней жизни лишь у 7,9% новорожденных, получавших берактант в ходе исследования (95% ДИ: 5%–12%). Для сравнения, в ходе двух предыдущих исследований случаи БЛД или летальные исходы в связи с РДС были зарегистрированы в 51,2% случаев [13]. Такая разница может быть связана с более высоким качеством медицинской помощи и иным гестационным возрастом и весом детей в настоящем исследовании по сравнению с предыдущими. Так, в рамках недавнего исследования III фазы летальные исходы или клинические случаи БЛД были зарегистрированы у 22% детей,

Таблица 3

Исходы лечения

Исходы лечения	Все пациенты (n=267)
Основная конечная точка эффективности	
Летальные исходы или случаи развития БЛД умеренной или высокой степени тяжести по причине РДС у недоношенных новорожденных, получавших берактант, в течение первых 28 дней жизни, n (%) [95% ДИ]	21 (7,87) [4,93–11,77]*
Дополнительная конечная точка эффективности	
Случаи применения ИВЛ в течение более 10 дней в течение первых 28 дней жизни, n (%) [95% ДИ]	73 (27,55) [22,26–33,35]**
Иные конечные точки эффективности	
Летальные исходы по причине РДС в течение первых 28 дней жизни, n	0
Летальные исходы по любой причине в течение первых 28 дней жизни, n (%) [95% ДИ]	1 (0,37) [0,01–2,07]
Случаи развития БЛД умеренной или высокой степени тяжести по причине РДС в течение первых 28 дней жизни, n (%) [95% ДИ]	21 (7,87) [4,93–11,77]

*Учитывались только дети с БЛД умеренной или высокой степени тяжести, так как летальные исходы в связи с БЛД зарегистрированы не были; **данные о необходимости применения ИВЛ в течение более 10 дней за первые 28 дней жизни были получены для 265 детей.

Серьезные нежелательные явления

Наименование СНЯ	Степень тяжести	Связь с применением берактанта, по мнению исследователя	Метод введения берактанта
Синдром апноэ	Тяжелая	Связь отсутствует	Инвазивный
Внутрижелудочковое кровоизлияние	Умеренная	Связь отсутствует	Инвазивный
БЛД	Умеренная	Связь отсутствует	Инвазивный

которым сурфактант вводили без интубации, и у 34% детей, которым сурфактант вводился с помощью интубационной трубки [15]. Средний гестационный возраст детей в настоящем исследовании составлял 32 недели, а средняя масса тела была равна 1865 г. В предыдущих исследованиях средний гестационный возраст детей составлял 25–28 недель, а средняя масса тела была равна 674–1066 г [13, 15]. Таким образом, у детей в настоящем исследовании до начала лечения прогноз был более благоприятным, чем у детей в предыдущих исследованиях.

В рамках настоящего исследования одна доза берактанта была введена 95,13% новорожденных, две дозы — 4,87% детей. Эти результаты значительно отличаются от результатов двух предыдущих исследований, в рамках которых большинству детей (64%) были введены три или четыре дозы берактанта [13].

Значения FiO₂ и MAP у детей, получавших берактант в рамках настоящего исследования, снижались с течением времени. Эти результаты согласуются с результатами двух предыдущих исследований [13]. В течение периода применения берактанта СНЯ были зарегистрированы у 3 детей, получавших этот препарат (1,12%). Все СНЯ возникли у детей, которым берактант вводили с помощью инвазивного метода, и данные СНЯ были расценены исследователями как несвязанные с применением берактанта.

Заключение

Результаты применения берактанта в клинической практике в Российской Федерации соответствуют ранее сообщенному отношению пользы и риска применения этого сурфактанта. Введение берактанта с использованием менее инвазивных методов, по всей видимости, является приемлемым и выполнимым. К ограничениям настоящего исследования относятся его ретро-

спективный характер с возможной систематической ошибкой отбора наблюдений, а также отсутствие контрольной группы.

Соответствие этическим стандартам. Настоящее исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией и надлежащей клинической практикой, а также было одобрено независимыми этическими комитетами.

Спонсором этого клинического исследования являлась компания «ЭббВи», которая также несет расходы, связанные с публикацией его результатов. Кроме того, компания «ЭббВи» участвовала в разработке и проведении исследования, сборе, анализе и интерпретации данных, а также подготовке, проверке и утверждении данной статьи.

Конфликт интересов: у авторов отсутствуют какие-либо конфликты интересов, требующие раскрытия.

Компания «ЭббВи» выступает за ответственный обмен данными, полученными в ходе клинических исследований, спонсором которых она является. Это подразумевает доступ к анонимным и индивидуальным данным, данным на уровне исследования (наборам данных, используемых для анализа), а также к другой информации (например, протоколам и отчетам о клинических исследованиях), если эти данные исследования не поданы или не планируются к подаче в регуляторные органы. Запрос на получение данных настоящего исследования может быть подан любым квалифицированным исследователем, участвующим в серьезном независимом научном исследовании, и эти данные будут предоставлены ему после проверки и утверждения плана предлагаемого исследования, плана статистического анализа и заключения соглашения об обмене данными. Запросы на получение данных могут быть поданы в любой момент, и доступ к ним будет открыт на 12 месяцев с возможностью продления.

Vinogradova I.V.  0000-0002-5985-3898

Литература

1. Kulakov VI, Serov VN. Rational pharmacology in obstetrics and gynecology. М.: Litterra Publishers, 2005: 1151.
2. Korsunskiy AA. Some results of surfactant-BL administration in the institutions of maternity and child welfare services in 2002–2003. Annals of Pediatric Pharmacology and Nutritiology. 2005; 2 (1): 7–8.
3. 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.
4. Ainsworth SB, Milligan DW. Surfactant therapy for respiratory distress syndrome in premature neonates: a comparative review. Am. J. Respir. Med. 2002; 1: 417–433.
5. Polin RA, Carlo WA, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Surfactant replacement therapy in preterm and term neonates with respiratory distress. Pediatrics. 2014; 133: 156–163.
6. Committee on fetus and newborn, American academy of pediatrics. Respiratory support in preterm infants at birth. Pediatrics. 2014; 133 (1): 171–174.
7. Rodriguez RJ. Management of respiratory distress syndrome: an update. Respir. Care. 2003; 48: 279–286.
8. Roehr CC, Schmalisch G, Khakban A, Proquitt H, Wauer RR. Use of continuous positive airway pressure (CPAP) in neonatal units – a survey of current preferences and practice in Germany. Eur. J. Med. Res. 2007; 12: 139–144.
9. Ramanathan R, Bhatia JJ, Sekar K, Ernst FR. Mortality

in preterm infants with respiratory distress syndrome treated with poractant alfa, calfactant or beractant: a retrospective study. *Journal of Perinatology*. 2013; 33: 119–125.

10. 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.

11. Dunn MS, Kaempf J, de Klerk A, de Klerk R, Reilly M, Howard D, Ferrelli K, O'Connor J, Soll RF. Randomized trial comparing 3 approaches to the initial respiratory management of preterm neonates. *Pediatrics*. 2011; 128 (5): e1069–1076.

12. Survanta® label, Russian Federation.

13. 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 (1): 19–28.

14. Paul S, Rao S, Kohan R, McMichael J, French N, Zhang G, 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.

15. Kribs A, Roll C, Göpel W, Wieg C, Groneck P, Laux R, Teig N, Hoehn T, Böhm W. Nonintubated Surfactant Application vs Conventional Therapy in Extremely Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2015; 169 (8): 723–730.

16. Ramos-Navarro C, Sánchez-Luna M, Zeballos-Sarrato S, González-Pacheco N. Less invasive beractant administration in preterm infants: a pilot study. *Clinics (Sao Paulo)*. 2016; 71 (3): 128–134.

© Коллектив авторов, 2018

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-1-87-94
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-1-87-94>

Н.А. Геппе¹, Е.Г. Кондюрина², И.М. Мельникова³, А.У. Сабитов⁴, О.А. Перминова⁵,
А.Н. Галустян⁶, Т.Е. Пак⁷, А.В. Камаев⁸, С.Л. Лалэко⁹, О.В. Жиглинская¹⁰,
С.Г. Лазарева¹¹, Н.Б. Бальцерович¹²

РЕЛИЗ-АКТИВНЫЙ ПРОТИВОВИРУСНЫЙ ПРЕПАРАТ ЭРГОФЕРОН В ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЖИДКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ЭРГОФЕРОНА: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ДВОЙНОГО СЛЕПОГО ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, г. Москва; ²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Новосибирск;

³ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» МЗ РФ на базе Муниципального учреждения здравоохранения Клиническая больница № 8, г. Ярославль; ⁴МУЗ «Детская городская больница № 11», г. Екатеринбург; ⁵МУЗ «Городская детская клиническая поликлиника № 5», г. Пермь;

⁶ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ;

⁷ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ;

⁸ГБУЗ «Городская детская поликлиника № 44», г. Санкт-Петербург; ⁹ГБУЗ «Детская городская больница № 22», г. Санкт-Петербург; ¹⁰ГБУЗ «Городская поликлиника № 44» (Детское поликлиническое отделение 41), г. Санкт-Петербург;

¹¹ООО «Альянс Биомедикал Русская группа», г. Санкт-Петербург;
¹²ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 45 Невского района», г. Санкт-Петербург, РФ



Представлены результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования в параллельных группах, III фазы, по изучению клинической эффективности и безопасности жидкой лекарственной формы Эргоферона в лечении острых респираторных инфекций (ОРИ) у детей. Материалы и методы исследования: включены 306 амбулаторных пациентов из 7 городов РФ в возрасте от 3 до 18 лет с признаками ОРИ верхних дыхательных путей с лихорадкой ≥ 38 °С, рандомизированных в 2 группы случайным образом в соотношении 1:1. Пациенты основной группы (n=154) получали Эргоферон, группы сравнения (152 ребенка) – плацебо в течение 5 дней. Эффективность терапии оценивали по количеству пациентов с разрешением симптомов ОРИ (температурой тела $\leq 37,2$ °С и

Контактная информация:

Геппе Наталья Анатольевна – д.м.н., проф.,
зав. каф. детских болезней ФГАОУ ВО «Первый
Московский государственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ
Адрес: Россия, 119881, г. Москва,
ул. Б. Пироговская, 19
Тел.: (499) 248-44-22, E-mail: geppe@mail.ru
Статья поступила 1.02.18,
принята к печати 6.06.18.

Contact Information:

Gepe Nataliya Anatolyevna – MD., prof., head
of Pediatric Diseases Department, I.M. Sechenov
First Moscow State Medical University
Address: Russia, 119881, Moscow,
B. Pirogovskaya str., 19
Tel.: (499) 248-44-22, E-mail: geppe@mail.ru
Received on Feb. 1, 2018,
submitted for publication on Jun. 6, 2018.