

# Сурфактанты у новорожденного: что нового?

*Респираторный дистресс-синдром (РДС), в патогенезе которого лежит дефицит сурфактанта, является частым и тяжелым заболеванием раннего неонатального периода у недоношенных новорожденных. В связи с этим особый интерес представляет доклад Андрея Юрьевича РЫНДИНА, к.м.н., старшего научного сотрудника отделения реанимации и интенсивной терапии им. А.Г. Антонова ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, посвященный актуальным вопросам использования заместительной сурфактантной терапии на примере Сурфактанта-БЛ для стабилизации респираторной функции при РДС и врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных.*

Заместительная сурфактантная терапия считается одним из основных методов лечения респираторного дистресс-синдрома (РДС) новорожденных, однако оптимальный выбор препарата, сроки его введения, дозы, а также особенности проведения сурфактантной терапии у новорожденных различного гестационного возраста остаются предметом обсуждения.

Препараты сурфактанта подразделяются на синтетические и натуральные. Последние получают из измельченной легочной ткани свиней или телят. На сегодняшний день в России разрешено использовать в рекомендуемых дозах четыре препарата животного происхождения: свиной сурфактант – порактант альфа (Куросурф) 100–200 мг/кг и три бычьих – берактант (Сюрванта) 100 мг/кг, бовактант (Альвеофакт) 50 мг/кг и отечественный Сурфактант-БЛ 75 мг/кг.

В неонатальной практике широкое распространение получил Сурфактант-БЛ – препарат природного происхождения, включающий комплекс веществ из смеси фосфолипидов и сурфактант-ассоциированных белков.

Активное использование Сурфактанта-БЛ в НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова началось

в 2000 г. Только за шесть лет (2000–2006 гг.) Сурфактант-БЛ был применен с лечебной целью более чем у 180 детей, рожденных на различных сроках гестации (26–34 недели) с РДС и врожденной пневмонией. Внедрение заместительной сурфактантной терапии позволило существенно повысить выживаемость недоношенных.

Препарат применяли в первые сутки жизни в дозе 75 мг/кг у детей с первичным диагнозом РДС, находившихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Повторные дозы вводились при необходимости через 12 часов в случае продолжающейся ИВЛ с  $\text{FiO}_2 > 0,4$  и  $\text{MAP} > 7$  см. Сурфактант-БЛ (флакон 75 мл) разводили в 3,0 мл изотонического раствора хлорида натрия для инъекций и вводили эндотрахеально через боковое отверстие адаптера интубационной трубки с помощью шприцевого дозатора, капельно (микроструйно) в течение 30–60 минут. Максимальное число введений препарата – трехкратно.

Выживаемость маловесных новорожденных на фоне терапии Сурфактантом-БЛ была высокой и в среднем составила 82,3% при РДС и 89% при врожденной пневмонии. Кроме того, применение у детей высокочастот-

ной осцилляторной вентиляции в комплексе с Сурфактантом-БЛ способствовало снижению продолжительности ИВЛ с токсической концентрацией кислорода ( $> 60\%$ ), более быстрому достижению нетоксической концентрации ( $< 40\%$ ) и нормализации вентиляционно-перфузионных отношений.

Внедрение в 2005 г. в НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова метода спонтанного дыхания с постоянным положительным давлением в дыхательных путях с переменным потоком через канюлю (пСРАР) позволило сократить продолжительность использования у недоношенных новорожденных ИВЛ и сурфактантной терапии с заместительной целью.

С учетом этих тенденций и сохраняющегося при этом риска развития бронхолегочной дисплазии (БЛД) у новорожденных с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) была разработана методика отсроченного ингаляционного применения Сурфактанта-БЛ для профилактики БЛД у новорожденных, длительное время находившихся на ИВЛ или пСРАР. Установлено, что терапия Сурфактантом-БЛ способствовала улучшению оксигенации: после проведенной терапии ис-

## Сателлитный симпозиум компании «Натива»

чезала зависимость от кислорода и не прослеживались признаки БЛД в дальнейшем.

Таким образом, Сурфактант-БЛ занял достойное место в комплексном лечении РДС и врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных.

Безусловно, сурфактантная терапия является ключевым методом лечения РДС у новорожденных. Не случайно сурфактанты природного происхождения указаны во всех ведущих клинических руководствах. В обновленных Европейских рекомендациях по ведению новорожденных с респираторным дистресс-синдромом (2019 г.) подчеркивается, что важнейшая роль в стабилизации респираторной функции при РДС принадлежит терапии препаратами экзогенного сурфактанта только животного происхождения (IA).

Стандартной признается политика раннего терапевтического введения сурфактанта в первые часы жизни новорожденного. В родовом зале сурфактант вводится всем детям с ЭНМТ, чьи матери не получили профилактику РДС, или при гестационном возрасте менее 30 недель, потребовавшим интубации трахеи в родильном зале, наиболее эффективно – до 15–20-й минуты жизни (IA).

После введения сурфактанта может быть продолжена эндотрахеальная ИВЛ либо проведена экстубация с переходом на неинвазивную респираторную поддержку. Речь идет о технологии Intubation-Surfactant-Extubation (интубация – сурфактант – экстубация), которая

позволяет ввести сурфактант без последующей ИВЛ.

Технология LISA (Less Invasive Surfactant Administration – малоинвазивное введение сурфактанта) лучше с точки зрения уменьшения потребности в эндотрахеальной ИВЛ и комбинированных исходов «смерть – БЛД» (2B). Таким образом, авторы рекомендаций признают малоинвазивное введение сурфактанта предпочтительным у детей на СРАР.

Как известно, новое – это хорошо забытое старое. Сделав краткий экскурс в историю вопроса, докладчик отметил, что еще в 2000–2005 гг. проводились исследования альтернативного введения сурфактанта новорожденным с РДС. В 2000 г. в исследовании E. Berggren и соавт.<sup>1</sup> было осуществлено ингаляционное введение порактанта альфа новорожденным с РДС в период использования nCPAP. Но эффекта не наблюдалось. В 2004 г. J. Brimacombe и соавт. описали два случая введения сурфактанта через LMA<sup>2</sup>, а J. Kattwinkel и соавт. – случай назофарингеального введения сурфактанта Infasurf при рождении<sup>3</sup>.

Метод назофарингеального введения сурфактанта Infasurf во время родов без интубации трахеи был интересен, но не получил продолжения. Хотя, согласно полученным результатам, большинство недоношенных после введения сурфактанта сразу начинали дышать. У пяти из 15 родившихся с помощью стандартного родоразрешения и двух из восьми появившихся на свет с помощью

кесарева сечения возникла потребность в ИВЛ. У четырех новорожденных развился РДС, но только у одного он был подтвержден при выполнении рентгенографии.

В 2005 г. D. Trevisanuto и соавт. оценивали эффективность ларингеальной маски для введения натурального сурфактанта десяти новорожденным с РДС, массой тела менее 800 г и гестационным возрастом менее 35 недель<sup>4</sup>. Пациенты получали терапию сурфактантом 100 мг/кг. Двое из десяти получили две дозы сурфактанта, еще двум потребовалась ИВЛ, у одного ребенка развился пневмоторакс.

В 2017 г. было проведено рандомизированное контролируемое исследование, результаты которого позволили сделать вывод, что введение сурфактанта с помощью ларингеальной маски снижает частоту интубации и механической вентиляции легких<sup>5</sup>.

В ряде исследований оценивали эффективность ингаляционного введения сурфактанта детям во время проведения nCPAP. Как уже отмечалось, в исследовании E. Berggren и соавт.<sup>1</sup> эффекта не наблюдалось. Однако, по мнению исследователей, на отсутствие эффекта могли повлиять различия в методиках введения, поскольку единого протокола не было. Необходимы дальнейшие исследования для оптимизации аэрозольного введения сурфактанта новорожденным.

В многоцентровом исследовании N.N. Finer и соавт. (2006 г.) недоношенным новорожденным, находившимся на оксигенотерапии

<sup>1</sup> Berggren E., Liljedahl M., Winbladh B. et al. Pilot study of nebulized surfactant therapy for neonatal respiratory distress syndrome // Acta Paediatr. 2000. Vol. 89. № 4. P. 460–464.

<sup>2</sup> Brimacombe J., Gandini D., Keller C. The laryngeal mask airway for administration of surfactant in two neonates with respiratory distress syndrome // Paediatr. Anaesth. 2004. Vol. 14. № 2. P. 188–190.

<sup>3</sup> Kattwinkel J., Robinson M., Bloom B.T. et al. Technique for intrapartum administration of surfactant without requirement for an endotracheal tube // J. Perinatol. 2004. Vol. 24. № 6. P. 360–365.

<sup>4</sup> Trevisanuto D., Grazzina N., Ferrarese P. et al. Laryngeal mask airway used as a delivery conduit for the administration of surfactant to preterm infants with respiratory distress syndrome // Biol. Neonate. 2005. Vol. 87. № 4. P. 217–220.

<sup>5</sup> Roberts K.D., Brown R., Lampland A.L. et al. Laryngeal mask airway for surfactant administration in neonates: a randomized, controlled trial // J. Pediatr. 2018. Vol. 193. P. 40–46.e1.

с помощью nCPAP с переменным потоком с целью профилактики РДС, вводили синтетический сурфактант Aegrosurf через небулайзер. Согласно полученным данным, все 17 пациентов выжили, семерым потребовалась ИВЛ, шестеро из семи получили Aegrosurf эндотрахеально. К 28-му дню БЛД развилась у 11,7% новорожденных.

Установлены показания для поздней терапии сурфактантом формирующейся БЛД. Основанием послужили результаты исследований, свидетельствующие о том, что терапия сурфактантом оправдана при длительной (более недели) респираторной терапии (ИВЛ, CPAP) у детей с ЭНМТ и очень низкой массой тела (ОНМТ)<sup>6</sup>. У большинства младенцев, которые находились на ИВЛ в течение недели или более, развился дефицит сурфактанта и белков сурфактанта В и С, что сопровождалось дыхательной недостаточностью.

В 2011 г. была разработана методика поздней заместительной терапии Сурфактантом-БЛ. Ее суть в том, что новорожденному с ОНМТ и ЭНМТ, находящемуся на инвазивной или неинвазивной ИВЛ в течение семи суток, вводят через небулайзер легочный сурфактант сеансами по 10–15 минут в разовой дозе 53–75 мг/кг ежедневно или с суточным интервалом в течение 1–5 дней.

Сурфактант-БЛ через небулайзер с генератором аэрозоля OnQ Aegoneb Pro вводят новорожденным, находящимся на неинвазивной ИВЛ (Biphasic/DuoPAP) в режиме nCPAP, через назальные канюли с восьмого дня респираторной терапии, ежедневно или с суточным промежутком, сеансами по 10–15 минут в зависимости от объема вводимой эмульсии сурфактанта, в разовой дозе 53–75 мг/кг. Максимально – пять сеансов.

Целесообразность применения небулайзера Aegoneb обусловле-

на тем, что апертурная пластина вибрирует со скоростью свыше 130 Гц. Это стимулирует отверстие действовать подобно микронасосу и проталкивать капли жидкости через отверстия одинакового размера. В результате аэрозоль поступает с низкой скоростью, оптимальной для альвеолярного осаждения. OnQ-аэрозоль используется полностью, при этом лекарство не нагревается и его молекулярная целостность сохраняется.

Результаты применения поздней заместительной терапии Сурфактантом-БЛ новорожденным с пролонгированной nCPAP (более двух недель) показали, что из семи детей шестеро получили при рождении Куросурф (методом INSURE), одному ребенку проведена терапия Сурфактантом-БЛ после клипирования открытого артериального протока. Только у двух пациентов к 36-му дню жизни отмечались признаки БЛД легкой степени.

Специалисты отделения реанимации и интенсивной терапии НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова участвовали в протоколе клинической апробации применения методик малоинвазивного применения сурфактанта и позднего ингаляционного введения сурфактанта с целью профилактики БЛД у новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ при рождении.

В исследование включались пациенты с ОНМТ и ЭНМТ с дыхательными расстройствами и показаниями для сурфактантной терапии при рождении, а также продолжающейся дыхательной терапии на второй неделе жизни. Полученные в ходе клинической апробации данные позволили сделать вывод, что применение малоинвазивного введения сурфактанта с целью профилактики БЛД у новорожденных с ОНМТ

и ЭНМТ при рождении имеет клинико-экономическую эффективность.

Завершая выступление, А.В. Рындин акцентировал внимание коллег на результатах круглого стола по актуальным вопросам использования препарата Сурфактант-БЛ в клинической практике, состоявшегося 18 сентября 2020 г. В ходе мероприятия обсуждались такие вопросы, как повышение качества потребительских свойств препарата, включение в клинические рекомендации обновленных данных о применении Сурфактанта-БЛ при РДС новорожденных, инициация обучающих программ по использованию Сурфактанта-БЛ в рамках повышения квалификации специалистов. В обсуждении приняли участие соучредители и представители компании-производителя ООО «Биосурф» и ООО «Натива» – фармацевтической компании по продвижению и продажам препарата Сурфактант-БЛ, специалисты-эксперты из российских регионов, главные внештатные неонатологи Москвы и Московской области, ключевые специалисты в области неонатальной реанимации и интенсивной терапии НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова.

В трех презентациях был представлен опыт применения Сурфактанта-БЛ у новорожденных как при РДС, так и при БЛД. «Участники круглого стола пришли к единодушному мнению, что препарат Сурфактант-БЛ необходим и востребован специалистами-неонатологами. В дальнейшем важно особое внимание уделять вопросам усовершенствования его свойств. Речь, в частности, идет об увеличении концентрации фосфолипидов, изменении особенностей хранения, а также выпуске препарата в форме готовой эмульсии», – резюмировал докладчик. ☺

<sup>6</sup> Merrill J.D., Ballard R.A., Cnaan A. et al. Dysfunction of pulmonary surfactant in chronically ventilated premature infants // *Pediatr. Res.* 2004. Vol. 56. № 6. P. 918–926.