

НАРИСИ З ІСТОРІЇ СПЕЦІАЛЬНОСТІ

УДК: 616.24-053.31-085.361:599.731.1

**Tore Curstedt^a, Henry L. Halliday^b,
Christian P. Speer^c**УНИКАЛЬНА ІСТОРІЯ ІССЛЕДОВАНИЙ
В ОБЛАСТІ НЕОНАТОЛОГІЇ –
РАЗРАБОТКА СУРФАКТАНТА
ІЗ ЛЕГОЧНОЇ ТКАНИ СВИНЕЙСектор клінічної біохімії, відділ молекулярної
медицини і хірургії, лікарня Karolinska University,
Karolinska Institutet, Стокгольм, Швеція^a ;
Відділ педіатрії, Королівський університет Белфаста,
Белфаст, Великобританія^b;
Університетська дитяча лікарня, університет
Вюрцбурга, Вюрцбург, Німеччина^c

Резюме. Тот факт, що недостаточне кількість поверхностно-активних речовин є причиною синдрому дихальної недостаточності, був встановлений ще в 1959 році. Попитки заміщення поверхностно-активних речовин в 1960-х роках були невдачливими, оскільки використовувані препарати містили тільки фосфоліпиди і їх введення шляхом вприскування було неефективним. В 1970-х роках Bengt Robertson і Goran Enhorning показали, що поверхностно-активне речовина природного походження, що містить фосфоліпиди, так і білки (протеїни), здатне ослаблює симптоми синдрому дихальної недостаточності (RDS) у недоношених дитячків. В 1980-х роках Bengt Robertson і Tore Curstedt розробили поверхностно-активне речовина Curosurf[®] із свиных тканин (називане по їх прізвищам), яке виявилось ефективним при лікуванні недоношених тварин і використовувалося в пілотних клінічних випробуваннях починаючи з 1983 року. Далі клінічні випробування з лікуванням груп пацієнтів роком пізніше спланували Bengt Robertson, Tore Curstedt і Henry Halliday, перше з них було почато в 1985 році. Воно показало, що Curosurf зменшує витрати повітря з легких, а смертність серед недоношених дітей, що страждають сильним RDS, зменшується. Друге випробування, яким керував Christian Speer, показало, що багаторазові дози Curosurf ефективніше однократної дози. Наступні випробування, проведені Collaborative European Multicenter Study Group, в яких брали участь, крім всіх інших, Giulio Bevilacqua, Janna Koppe, Ola Saugstad, Nils Svenningsen і Jean-Pierre Relier, показали, що раннє лікування ефективніше, ніж пізніше введення препарату, а нервова система у дітей, яких лікували одразу після народження, в віці 2 років розвинулася в той же ступінь, як і у дітей з контрольної групи, яких препаратом не лікували. Члени Collaborative European Multicenter Study Group в Данії і Швеції провели дослідження з метою підтвердження переваг, забезпечуваних комбінацією лікування з використанням поверхностно-активних речовин і постійним підтриманням надмірного тиску в дихальних шляхах на ранніх стадіях. Крім того, Curosurf порівняли з кількома синтетическими і природними поверхностно-активними речовинами, при цьому було показано, що Curosurf в дозі 200 мг/кг ефективніше, ніж Survanta[®] або Curosurf, що використовується в дозі 100 мг/кг. Недавно було розроблено нове покоління синтетических поверхностно-активних речовин, що містять фосфоліпиди, так і білки. Після доклінічних випробувань CHF5633 (розроблений Tore Curstedt і Jan Johansson в співпраці з Chiesi Farmaceutici) піддали першому попередньому випробуванню на людях, яким керував Christian Speer. В разі ефективності цей новий препарат, що містить поверхностно-активні речовина, може виробити революцію в лікуванні недоношених дітей по всьому світу, і він може вироблятися послідовно і безпечно в практических неограничених масштабах. Цей розповідь про препарат, що містить поверхностно-активні речовина, отримані з свиных тканин, дійствительно став видатним, і тисячі недоношених дітей по всьому світу залишилися в живих завдяки йому.

Ключевые слова: Лікування з використанням поверхностно-активних речовин, смертність дітей, поверхностно-активне речовина, отримане з свиных тканин; гідрофобні білки, фосфоліпиди, недоношені діти, синдром дихальної недостаточності.

В середині двадцятого століття в США не менше 10 000 преждевременно рождених дітей ежегодно умирали, имея дихательные расстройства, и казалось, что их недоразвившиеся легкие не способны удерживать воздух. Они становились цианотичными, многие из них умирали в течение нескольких дней, при этом никто не понимал причину смерти. В 1959 году Avery и Mead доказали, что у этих детей развивается болезнь гиалиновых мембран, которую позднее назвали респираторным дистресс-синдромом (РДС). При этом у данной категории детей либо отсутство-

вал, либо был в недостаточном количестве сурфактант, покрывающий альвеолы легких изнутри. При отсутствии сурфактанта альвеолы в конце выдоха спадаются и для их открытия на вдохе требуется дополнительное усилие, что приводит к повреждению легких и развитию воспаления. Способность сурфактанта снижать поверхностное натяжение объясняется высоким содержанием в нем фосфатидилхолинов, особенно дипальмитилфосфатидилхолина (DPPC). Температура перехода из плотной кристаллической фракции в жидкую у данной молекулы составляет 41,5°C, что

говорит о том, что она не будет инактивироваться при температуре тела, если только не соединена с другими компонентами, которые снижают температуру перехода. Первые попытки лечения РДС были предприняты с использованием чистого DPPC, вводимого в виде аэрозоля. Однако авторы одного из этих исследований были настолько разочарованы, что высказали предположение, будто причиной РДС является низкий ток крови в легких, а не первичная недостаточность сурфактанта. Однако стойкого влияния DPPC было достигнуто добавлением различных ненасыщенных фосфолипидов.

Лечение РДС у недоношенных новорожденных крольчат

Успех лечения недоношенных детей с использованием синтетических препаратов, содержащих DPPC и различные ненасыщенные липиды, был небольшим. EINHÖRNING и ROBERTSON провели центрифугирование альвеолярных смывов взрослых кроликов при температуре 4°C и ускорении 1,000 g в течение 1 часа, приготовив суспензию осадка в солевом растворе. Суспензию наносили в трахею недоношенных плодов кроликов, извлеченных в гестационном возрасте 28 суток (длительность беременности составляет 31 сутки). При определении значений давления и объема было установлено, что у тех животных, которым вводили сурфактант, показатели достигли требуемых значений, в то время как у животных контрольной группы из того же помета, нет. Воодушевленные результатами, исследователи решили усовершенствовать опытную модель животных. Тот же вид сурфактанта вводился в трахею или глотку до первого вдоха. Этот метод введения сурфактанта улучшал распределение воздуха в легких и улучшал выживаемость плода. В исследовании, предусматривавшем введение сурфактанта в трахею, 13 из 20 (65%) животных выжили в течение 3 – 40 часов, тогда как в контрольной группе выжило лишь 1 животное из 20 (5%). При введении сурфактанта в глотку 4 из 14 (29%) остались живы в течение 60 минут, тогда как в контрольной группе все животные умерли в течение 30 минут.

Выделение и определение характеристик сурфактанта, полученного из легочной ткани свиней

Смесь липидов, содержащихся в сурфактанте, очень сложна, при этом основным является DPPC. К началу 1970-х годов результаты наблюдений показали, что препараты сурфактанта, полученные путем лаважа легких и легочного гомогената, содержат небольшое количество белков, однако физиологическая роль этих белков оставалась неясной и спорной.

Впервые встреча Bengt Robertson и Tore Curstedt (рис.1), сотрудников Каролинского института в Стокгольме, произошла в 1980 году.

Bengt Robertson разработал собственные методики исследования сурфактантов, как *in vitro*, так и *in vivo*. Tore Curstedt работал над методами отделения и выделения гидрофобных соединений, в первую очередь фосфолипидов. Bengt Robertson изготовил сурфактант, который, как ожидалось,

будет содержать минимальное количество белков, благодаря комбинированному применению центрифугирования, экстракции органическими растворителями и нагреванием в течение 1 часа с целью разрушения структуры белков. Он попросил Tore Curstedt провести анализ состава фосфолипидов, содержащихся в данном сурфактанте. Проведенные исследования показали, что препараты, практически не содержащие белка, сохраняют свои физиологические свойства. Однако исследования, проведенные позднее, показали, что в этих препаратах содержатся еще и гидрофобные белки SP-B и SP-C. Поскольку нагревание сурфактанта может привести к разложению фосфолипидов, этот метод был не пригоден для удаления этих белков. Tore Curstedt посчитал, что они должны пользоваться методами, которые он разработал для отделения фосфолипидов, полученных из других источников. Они приняли решение начать с легочной ткани свиней, поскольку её можно было получить бесплатно на шведских бойнях. Позднее в Кувейте была разработана сурфактант, полученный из легочной ткани быков, и казалось, что этот препарат обладает сходными свойствами с препаратами, полученными из легочной ткани свиней.



Рис. 1. Tore Curstedt и Bengt Robertson во время вручения премии Hilda и Alfred Eriksson Королем Швеции в 1998 году

Свежие легкие убитых свиней измельчали, а частицы ткани промывали обычным соевым раствором. После фильтрации и экстракции неочищенный сурфактант экстрагировали органическими растворителями, а фосфолипиды отделяли путем жидкостно-гелевой хроматографии с использованием колонки Lipidex-5000 и органических растворителей. Фосфолипидную фракцию высушивали и готовили суспензию в стерильном соевом растворе, добиваясь концентрации 80 мг фосфолипидов на 1 мл. Этот сурфактант с рабочим названием GNSA, которое соответствовало сокращенному обозначению натурального сурфактанта, получаемого из легочной ткани свиней (швед. gris – свинья), содержал около 98 – 99%

фосфолипидов, из которых примерно 50% приходились на долю DPPC и приблизительно 1% – на долю гидрофобных белков. Такой сурфактант можно было производить в больших количествах с сохранением его эффективности, как *in vitro*, при проведении измерений при помощи тензиометра, предусматривающего использование пульсирующего пузырька, так и *in vivo* - при проведении опытов на новорожденных недоношенных крольчатах. Однако производственный процесс требовал больших затрат времени, а для получения партии, необходимой для лечения 80 – 100 преждевременно рожденных детей, требовались легкие примерно 50 свиней. В лаборатории больницы университета в Стокгольме такое количество свиных легких перерабатывали практически ежемесячно.

Tore Curstedt выделил из фосфолипидной фракции, полученной из измельченных свиных легких, два гидрофобных белка. Совместно с Hans Jörnvall из Каролинского института и его студента Jan Johansson, ныне профессора Каролинского института, он определил последовательность аминокислот в двух гидрофобных белках SP-B и SP-C. В SP-B были обнаружены дисульфидные мостики, и было доказано, что это димер, а SP-C является липопротеином с двумя пальмитированными остатками цистеина.

Первый опыт лечения новорожденных с РДС

Когда разработка сурфактанта из легочной ткани свиньи все еще находилась на стадии экспериментальных исследований, руководитель педиатрического отделения больницы Святого Горана в Стокгольме Rolf Zetterström спросил, нельзя ли ему получить сурфактант, который по жизненным показаниям можно было бы использовать для лечения недоношенной девочки с РДС, рожденной на 29-й неделе гестации с массой тела 1140 г. Лечение традиционным способом больше не приносило результатов, и он считал, что маленькая девочка умрет в течение двух часов. Tore Curstedt и Bengt Robertson получили его разрешение, а также разрешение родителей на лечение новорожденной препаратом сурфактанта. Тогда, в 1983 году, препарат, сурфактанта получали в лабораторных условиях и растворяли в смеси хлороформа и метанола. Tore Curstedt осуществил выпаривание органических растворителей азотом, и, когда перестал чувствовать запах хлороформа, приготовил суспензию в солевом растворе. В трахею маленькой цианотичной девочки, вентиляцию легких которой осуществляли смесью, содержащей 85% кислорода, ввели суспензию сурфактанта. Она порозовела практически сразу же, и через 2 часа искусственную вентиляцию производили уже воздухом. После этого в больнице Святого Горана по жизненным показаниям прошли лечение сурфактантом еще 9 младенцев. Завтракая после одного из первых успешных случаев лечения, Tore Curstedt и Bengt Robertson решили, что следует дать препарату настоящее название вместо рабочего GNSA, принятого в Швеции. Они взяли первые две буквы каждой из своих фамилий (Curstedt-Robertson Surfactant) и получили CUROSURF®, название, используемое до сегодняшнего дня.

Сотрудничество

Успешность применения сурфактанта зависит от ряда факторов. Прежде всего, препарат должен иметь надлежащее качество. Во-вторых, критически важно наличие группы неонатологов-энтузиастов. В-третьих, очень важны регулярные совещания по вопросам, связанным с исследованиями, в целях планирования клинических исследований и обсуждения их результатов. В-четвертых, сотрудничество с фармацевтической компанией, которая верит в продукт, поддержит исследователей и практикующих врачей и возьмет на себя ответственность за токсикологические исследования, производство препарата в соответствии с надлежащей лабораторной практикой и проведение маркетинговых активностей. Bengt Robertson и Tore Curstedt посчастливилось во всех отношениях.

Tore Curstedt и Bengt Robertson были врачами-лаборантами. Bengt Robertson занимался вопросами патологии, а Tore Curstedt – вопросами клинической химии, оба учились и работали в Каролинском институте. Им обоим была понятна необходимость сотрудничества с опытными неонатологами. Неонатологов пригласили в Стокгольм, и в ходе одного из визитов в ноябре 1984 года, Henry Halliday из Белфаста - врач, работавший в педиатрическом отделении больницы Святого Горана, позвонил и спросил, можно ли получить сурфактант с целью лечения по жизненным показаниям преждевременно рожденных близнецов с тяжелым РДС. Лечение этих младенцев стало частью пилотных испытаний CUROSURF® для лечения пациентов, с тяжелым РДС, результаты которого были опубликованы в 1987 году. Продолжением успешного лечения близнецов, за ходом которого с определенным недоверием наблюдал Henry Halliday, стала разработка планов проспективных рандомизированных клинических исследований лечения пациентов с использованием препарата CUROSURF®. Для проведения клинических исследований был необходим Christian Speer, в то время работавший в Геттингене, и в 1986 году присоединившийся к Collaborative European Multicenter Study Group (рис. 2).



Рис. 2. На Международном симпозиуме педиатров в Шанхае, 1998 год (слева направо: Christian P. Speer, Sol-Britt Curstedt, Tore Curstedt, Göran Enhörning, Henry L. Halliday, Bengt Robertson, Louise Enhörning, Monica Lei Tan)

Henry Halliday и Christian Speer вместе с неонатологами из Швеции, Норвегии, Северной Ирландии, Нидерландов, Германии, Франции и Италии внесли основной вклад в успех первых клинических испытаний с использованием препарата CUROSURF® для лечения РДС у недоношенных детей. В лаборатории больницы в результате переработки около 1000 кг свиных легких были получены около 2000 флаконов препарата CUROSURF®, которые использовали в первых клинических испытаниях.

Первое в Европе рандомизированное контролируемое клиническое исследование началось в 1985 году, а в 1986 году в Амстердаме была проведена первая встреча, организатором которой выступила Janna Korpe. С тех пор ежегодные встречи – Международные семинары по сурфактант-заместительной терапии проходят по всей Европе, а юбилейная 30-е встреча прошла в 2015 году в Стокгольме, где впервые начались работы по созданию препарата CUROSURF®. Важный вклад в развитие Международных семинаров, посвященных сурфактант-заместительной терапии и клиническим исследованиям, внесли: Janna Korpe (Амстердам), Ola Saugstad (Осло), Nils Svenningsen (Лунд), Giulio Bevilacqua (Парма) и Jean-Pierre Relier (Париж).

Чем большее становилось клинических исследований и участвующих в них новорожденных, тем более становилось понятным, что понадобится партнер в виде фармацевтической компании. Сурфактант – препарат, объемы которого для крупной фармацевтической компании слишком малы, однако мог бы стать препаратом, имеющим важное значение для мелкой компании, исключительное право на выпуск которого она могла бы получить. Крупные фармацевтические компании Швеции посчитали, что расходы на маркетинг слишком велики по сравнению с прибылью, которую можно было бы ожидать. Встреча Bengt Robertson и Tore Curstedt с Paolo Chiesi из Chiesi Farmaceutici SpA в Парме в 1987 году послужила началом весьма успешного сотрудничества, которое продолжается и поныне. Без участия Chiesi Farmaceutici и ее поддержки в области исследования сурфактантов (натуральных – CUROSURF® и синтетических), разработка и успех препарата CUROSURF®, вероятно, были бы невозможны.

Клинические испытания препарата CUROSURF®

Первое пилотное исследование препарата CUROSURF® для лечения тяжелого РДС по жизненным показаниям было проведено в 1983 – 1984 гг., а отчет о нем был опубликован в 1987 году. В общей сложности 10 преждевременно рожденных детей (масса при рождении от 795 до 1680 г) получили сурфактант в дозе 200 мг/кг, изготовленный из легочной ткани быков или свиней, при этом их средний возраст составлял 10,5 часов. Артериально-альвеолярная разница в кислороде увеличивалась от 0,10 до 0,35, а рентгеновские снимки грудной клетки свидетельствовали об очищении легочных полей. Первое исследование Collaborative European Multicenter было запланировано на конец 1984 года, а новорожденных

для его проведения начали привлекать с начала 1985 года. Исследование было завершено в 1987 году, его результаты были опубликованы в 1988 году. CUROSURF® стал первым препаратом, эффективность которого в контексте снижения уровня смертности новорожденных была доказана – после введения однократной дозы 200 мг/кг, она снижалась с 51 % до 31 %. Кроме того, в результате этого исследования было подтверждено существенное снижение частоты возникновения «синдрома утечки воздуха» и повышение выживаемости без развития хронических заболеваний легких. Проведенные позднее исследования показали, что многократное введение (200 мг/кг с последующим введением еще 2 доз по 100 мг/кг) препарата CUROSURF® приводит к улучшению оксигенации и повышению уровня выживаемости, в сравнении с однократным введением дозы (200 мг/кг), при этом также уменьшалось количество случаев возникновения пневмоторакса.

В ходе двух исследований, проведенных позднее, результаты которых были опубликованы в 1993 году, было установлено, что раннее начало лечения эффективнее, нежели отсроченное – улучшение показателей выживаемости и снижения числа случаев внутрижелудочковых кровоизлияний, при этом более высокая кумулятивная доза (до 600 мг/кг) приводила к улучшению оксигенации до 36 часов, однако в этом случае не наблюдалось разницы с введением меньшей кумулятивной дозы (до 300 мг/кг).

С 1993 по 1996 годы были проведены еще 3 исследования для сравнения результатов профилактического использования препарата CUROSURF® (вводили в родильном зале) и лечебного введения – во всех случаях положительные результаты были получены при профилактическом применении. Последующие мета-анализы результатов этих трех исследований подтвердили, что в случае детей, имеющих возраст внутриутробного развития менее 31 недели, профилактическое введение снижает тяжесть РДС, частоту возникновения хронических заболеваний легких, внутрижелудочковых кровоизлияний, а выживаемость детей повышается. Эти исследования с использованием препарата CUROSURF® показали его преимущества в лечении тяжелого РДС, при многократном введении и раннем, или профилактическом лечении.

Впоследствии исследования проводили в целях оценки эффективности препарата CUROSURF® в комбинации с назальной респираторной поддержкой методом постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP), а также сравнения препарата CUROSURF® с другими сурфактантами. Комбинация сурфактанта и CPAP дает возможность ранней экстубации, в результате чего продолжительность искусственной вентиляции легких сокращается. Это также касается новорожденных, имеющих возраст внутриутробного развития менее 30 недель. При сравнении профилактического введения сурфактанта в комбинации с ранней CPAP-терапией и отсроченного селективного введения сурфактанта результаты в отношении глубоко недоношенных детей мало отличаются между собой. Было показано, что

методика INSURE (Интубация – Сурфактант – Экстубация переход на CPAP), которую первыми применили в Дании и Швеции, снижает частоту развития «синдрома утечки воздуха», потребность в ИВЛ и вероятность бронхолегочной дисплазии. В то же время, методика INSURE связана с использованием больших доз сурфактанта, поэтому были предприняты попытки ее исключения, назначив подобное лечение тем детям, которые, по всей вероятности, в нем нуждаются.

Было проведено множество рандомизированных клинических исследований, сравнивающих CUROSURF® с другими синтетическими и натуральными сурфактантами. Систематизация результатов в целом показывает, что сурфактанты натурального происхождения (например, CUROSURF®) эффективнее синтетических, не содержащих белков, по показателю повышения выживаемости. Сурфактанты натурального происхождения изготавливают из легких животных (как правило, бычьих или свиных), а недавно были проведены многочисленные сравнительные исследования различных препаратов Берактант (Survanta®) и Порактант альфа (CUROSURF®), которые являются наиболее распространенными.

Первая систематизация результатов сравнительных исследований Порактант альфа и Берактант указала на общее снижение уровня смертности новорожденных, однако эффект от применения Порактант альфа имеет место только в тех случаях, когда пациенты получали дозу сурфактанта 200 мг/кг по сравнению со 100 мг/кг. Аналогичные выводы были получены в результате проведенного позднее системного анализа, который показал, что при использовании Порактант альфа в дозе 200 мг/кг необходимость повторных введений значительно меньше. Готовится Кокрановский обзор результатов 9 сравнительных исследований, который покажет, что при использовании бычьего сурфактанта возрастает риск повышения уровня смертности новорожденных, роста хронических заболеваний легких в возрасте 36 недель, а также открытого артериального протока, по сравнению с использованием сурфактанта, полученного из свиных тканей и используемого при лечении новорожденных с РДС.

Было проведено несколько длительных катамнестических исследований новорожденных, которые получали лечение с использованием сурфактанта в неонатальном периоде, систематизацию их результатов осуществили Sinn с соавт. Показано, что по мере приобретения опыта в сурфактант-заместительной терапии, краткосрочные и долгосрочные результаты, а также выживаемость детей, улучшаются. Исследование с наблюдением в течение 2 лет за новорожденными, которые получали лечение препаратом CUROSURF® с момента рождения, показало, что уровень развития их нервной системы и частота ретинопатии недоношенных не отличаются от результатов, полученных в контрольной группе. Систематизация результатов рандомизированных контролируемых исследований подтвердила отсутствие различий в результатах развития новорожденных получавших сурфактант-заместительную терапию и пациентов контрольной группы, причем это справедливо для всех изученных сурфактантов.

Современные показания к сурфактант-заместительной терапии

Поскольку ранние рандомизированные исследования сурфактантной терапии проходили во времена ограниченного применения стероидных препаратов в антенатальном периоде и ранней CPAP-терапии, их результаты в настоящее время могут быть неприменимы. В 2013 – 2014 гг. европейские и американские протоколы по сурфактант-заместительной терапии были пересмотрены. Европейские протоколы, принятые Европейской ассоциацией перинатальной медицины, касаются всех аспектов, связанных с РДС, в том числе, сурфактантной терапии. Американские протоколы, разработанные Комиссией по вопросам плода и новорожденного Американской педиатрической академии, предусматривают главным образом сурфактантную терапию, с отдельными публикациями касательно искусственной вентиляции легких.

Американские протоколы содержат две следующие рекомендации относительно лечения недоношенных новорожденных:

1. Недоношенным новорожденным, срок внутриутробного развития которых менее 30 недель, и нуждающимся в искусственной вентиляции легких на фоне тяжелого РДС, препараты сурфактантов следует вводить после первоначальной стабилизации их состояния.

2. Использование CPAP сразу же после рождения с последующим селективным введением сурфактанта следует считать альтернативой обычной интубации с профилактическим или ранним введением сурфактанта недоношенным новорожденным.

Европейские протоколы содержат 6 рекомендаций, которые заключаются в следующем:

1. Недоношенным с РДС следует вводить сурфактант натурального происхождения.

2. Политика раннего лечебного введения сурфактанта должна быть стандартом, однако бывают случаи, когда сурфактант следует вводить в родильном зале, например, при рождении экстремально недоношенных новорожденных, матери которых получали стероидные препараты, или которым необходима интубация для стабилизации состояния.

3. Новорожденные с РДС должны получить сурфактант в лечебных целях на ранних стадиях развития заболевания. Протокол предполагает начало лечения новорожденных со сроком гестации менее 26 недель, при потребности в кислороде более 30% и новорожденных со сроком гестации более 26 недель, при потребности в кислороде свыше 40 %.

4. Порактант альфа в начальной дозе 200 мг/кг более эффективен для лечения РДС, чем порактант альфа или берактант в дозе 100 мг/кг.

5. Необходимо оценить необходимость реализации методики INSURE. Более зрелые дети могут быть экстубированы и переведены на CPAP или NIPPV сразу же после введения сурфактанта, при этом необходимо произвести клиническую оценку переносимости такого подхода каждым новорожденным.

6. При наличии признаков продолжающегося РДС, к примеру, непрекращающейся потребности в кислороде и необходимости искусственной вентиляции легких, необходимо вводить вторую, а иногда и третью дозу сурфактанта.

Европейские и американские протоколы

весьма схожи, поскольку основываются на четких доказательствах, полученных в результате рандомизированных исследований и систематических пересмотров этих исследований. Возможны некоторые отличия ввиду наличия в регионах разных препаратов, содержащих сурфактанта – берактант, бовактант и порактант альфа, тогда как в США их 4 – берактант, кальфактант, лудиноктант и порактант альфа. В том и другом протоколах говорится о СРАР-терапии и методике INSURE - это сделано для того, чтобы избежать использование ИВЛ при отсутствии необходимости в ней. Вопросы введения второй, а иногда и третьей дозы сурфактанта обсуждаются в европейских протоколах. Следует отметить, что необходимость введения второй и третьей доз снижается в случае использования порактанта альфа 200 мг/кг, по сравнению с порактантом альфа или берактантом в дозе 100 мг/кг. Оба протокола акцентируют внимание на необходимости введения в антенатальном периоде стероидных препаратов с целью уменьшения тяжести РДС и повышения эффективности вводимых сурфактантов, которые вводятся после родов в случае необходимости.

Менее инвазивный метод введения сурфактанта с использованием тонкого катетера вместо эндотрахеальной трубки уменьшает время пребывания пациента на ИВЛ, однако эта стратегия требует интенсивного и длительного обучения персонала и ее внедрение, по всей вероятности, должно ограничиваться специализированными центрами. В будущем может появиться возможность введения сурфактанта при СРАР-терапии с использованием современных мембранных небулайзеров. Будет проводиться разработка препаратов, содержащих синтетический сурфактант, для производства которого не требуется легочная ткань животных.

Новое поколение синтетических сурфактантов

Препараты животного происхождения, содержащие сурфактант, полученные из смывов легких либо измельченных легочных тканей, очень эффективны при лечении недоношенных детей с РДС, однако они являются дорогостоящими и их запасы ограничены. Также возникали вопросы, касающиеся возможных иммуногенных и инфекционных осложнений при использовании этих препаратов, однако после лечения миллионов детей описания подобных эффектов не появилось. Для расширения показаний к сурфактант-заместительной терапии необходимы синтетические препараты, которые можно было бы производить в больших количествах по приемлемой цене.

Строение гидрофобных белков SP-B и SP-C стало известно 25 лет назад, однако при разработке синтетических сурфактантов столкнулись с целым рядом сложностей. Структурная сложность и нестабильность SP-B и SP-C была преодолена благодаря синтезу устойчивых и относительно простых их аналогов. Кроме того, недостаточное понимание функций отдельных фосфолипидов в составе сурфактантов, в сочетании с ограниченной доступностью в промышленных масштабах многих синтетических фосфолипидов, привела

к использованию в составе сурфактантов очень простых смесей фосфолипидов.

Tore Curstedt и Jan Johansson совместно с Chiesi Farmaceutici разработали синтетический сурфактант, содержащий аналоги SP-B и SP-C со смесью фосфолипидов DPPC - пальмитоилолеилфосфатидилглицерол в соотношении 1:1 по их объемному содержанию. Этот синтетический сурфактант с рабочим названием CHF5633 прошел испытание на недоношенных ягнятах и новорожденных поросятах. Синтетический сурфактант показал аналогичный, как и Survanta®, эффект в течение 5 часов при лечении глубоко недоношенных животных, которые имеют дефицит сурфактанта. Синтетический сурфактант также более устойчив к инактивации, поскольку лечение им, в сочетании с альбумином, обеспечивало существенное повышение выживаемости после 48 часов ИВЛ по сравнению с сочетанием альбумина и CUROSURF®. Используя новорожденных доношенных поросят, Salvesen с соавт. показали, что синтетический сурфактант также эффективен, как и CUROSURF®, в лечении экспериментального синдрома мекониальной аспирации.

В октябре 2012 года было начато первое исследование на людях (1-й этап) в целях оценки эффективности эндотрахеального введения CHF5633. В этом мультицентровом исследовании принимают участие 12 исследовательских групп, при этом проводятся открытые исследования: 4 - в Германии, 6 - в Великобритании и 2 - в Чешской Республике. Основной задачей этих исследований является оценка безопасности и переносимости двух отдельных увеличивающихся доз CHF5633 (100 и 200 мг/кг). Второй целью является оценка влияния препарата на уровень оксигенации, потребность в ИВЛ и необходимость лечебного введения сурфактанта. Также оценивается степень системного влияния аналогов SP-B и SP-C. CHF5633 при введении недоношенным детям, гестационный возраст которых составляет от 27 до 33 недель (+6 суток), у которых в течение 24 часов после рождения развивался РДС. В случае неадекватной реакции газообмена в ответ на синтетический сурфактант, в лечебных целях вводится CUROSURF®. В общей сложности проведено лечение 20 недоношенных, которым вводился препарат в указанной дозе (всего 40 детей), при этом осуществлялся мониторинг заранее заданных уровней безопасности и эффективности, а также проводилась регулярная оценка путем проведения исследований со строгим соблюдением требований Комитета по оценке безопасности. Также запланировано проведение исследования по оценке нервно-психического и физического развития детей при достижении скорректированного возраста 24 месяца (\pm 3 месяца).

Выводы

Внедрение терапии поверхностно-активными веществами в клиническую практику резко изменило результаты, имеющие место в случае недоношенных младенцев, страдающих RDS либо для которых риск его развития очень высок. Помимо снижения смертности новорожденных и уменьшения утечки воздуха из легких, терапия поверхностно-активным веществом обеспечи-

вала значительный долговременный эффект в части снижения общей смертности младенцев в развитых странах мира.

В будущем исследования в области лечения расстройств дыхания у новорожденных должны быть направлены на создание нового поколения

**УНІКАЛЬНА ІСТОРІЯ ДОСЛІДЖЕНЬ
В ОБЛАСТІ НЕОНАТОЛОГІЇ - РОЗРОБКА
СУРФАКТАНТА З ЛЕГЕНЕВОЇ ТКАНИНИ СВИНЕЙ**

*Tore Curstedt^a, Henry L. Halliday^b,
Christian P. Speer^c*

Сектор клінічної біохімії, відділ
молекулярної медицини і хірургії, лікарня Karolinska
University, Karolinska Institutet,
Стокгольм, Швеція^a;

Відділ педіатрії, Королівський університет
Белфаста, Белфаст, Великобританія^b;
Університетська дитяча лікарня, університет
Вюрцбурга, Вюрцбург, Німеччина^c

Резюме. Той факт, що недостатня кількість сурфактанту є причиною респіраторного дистрес-синдрому (РДС), був встановлений ще в 1959 році. Спроби заміщення сурфактанту в 1960-х роках були невдалими, оскільки використовувані препарати містили тільки фосфоліпіди, а спосіб їх введення за допомогою небулайзера був неефективним. У 1970-х роках Bengt Robertson і Goran Enhörning довели, що сурфактант природного походження, що містить як фосфоліпіди, так і білки, зменшує симптоми РДС у недоношених кроленят. У 1980-х роках Bengt Robertson і Tore Curstedt розробили сурфактант CUROSURF® (назва утворена першими літерами прізвищ авторів) отриманий ними з легеневої тканини свиней, який виявився ефективним в лікуванні недоношених тварин і використовувався в пілотному клінічному дослідженні, що почався в 1983 року. Наступні рандомізовані клінічні дослідження були заплановані роком пізніше Bengt Robertson, Tore Curstedt і Henry Halliday, перше з яких було розпочато в 1985 році. Дане дослідження показало, що CUROSURF® зменшує «синдром витоку повітря», рівень смертності недоношених з вираженим РДС. Друге дослідження, яким керував Christian Speer, показало, що багаторазове введення CUROSURF® ефективніше одноразового. Подальші дослідження, проведені Collaborative European Multicenter Study Group, у яких також брали участь Giulio Bevilacqua, Janna Koppe, Ola Saugstad, Nils Svenningsen і Jean-Pierre Relier, показали, що ранній початок лікування ефективніше ніж відстрочене, а нервово-психічний статус дітей у віці 2 років, які отримували препарат відразу після народження, відповідав статусу дітей з контрольної групи. Члени Collaborative European Multicenter Study Group в Данії і Швеції провели дослідження і підтвердили переваги комбінації - сурфактант + СРАР. Крім того, CUROSURF® порівнювали з декількома синтетичними і природними сурфактантами, при цьому було показано, що CUROSURF® в дозі 200 мг / кг ефективніше, ніж SURVANTA® або CUROSURF®, в дозі 100 мг / кг. Нещодавно було розроблено нове покоління синтетичних сурфактантів, що містять як фосфоліпіди, так і білки. Після доклінічних випробувань синтетичний сурфактант CHF5633 (розроблений Tore Curstedt і Jan Johansson у співпраці з Chiesi Farmaceutici) пройшов перше попереднє випробування на людях, яким керував Christian Speer. У разі ефективності цей новий синтетичний сурфактант може зробити революцію в лікуванні передчасно народжених дітей у всьому світі і, головне, його можна буде виробляти практично в необмежених кількостях. Ця історія про сурфактант природного походження, отриманого з легеневої тканини свиней, дійсно вражаюча. Тисячі передчасно народжених дітей у всьому світі залишилися живими завдяки йому.

Ключові слова: Лікування з використанням поверхнево-активних речовин, смертність немовлят, поверхнево-активна речовина, отримане зі свинячих тканин; гідрофобні білки, фосфоліпіди, недоношені немовлята, синдром дихальної недостатності.

препаратов, содержащих поверхностно-активные вещества, и лучшее понимание генетических причин острых и хронических заболеваний легких новорожденных, которые Whitsett назвал «молекулярной эрой биологии поверхностно-активных веществ».

**THE UNIQUE HISTORY OF RESEARCH IN THE
FIELD OF NEONATOLOGY - THE DEVELOPMENT OF
PULMONARY SURFACTANT PIG TISSUE**

*Tore Curstedt^a, Henry L. Halliday^b,
Christian P. Speer^c*

«Department of Health of Kharkiv city council, Kharkiv
City Perinatal Center*, Kharkiv Medical Academy of
Post-Graduated Education**»
(Kharkiv, Ukraine)

Summary. The fact that an insufficient amount of surfactant causes respiratory distress syndrome (RDS) has been set back in 1959 year. Attempts surfactant substitution in the 1960s were unsuccessful because the drugs used contain only phospholipids, but their method of administration by nebuliser was ineffective. In the 1970s, Bengt Robertson and Goran Enhörning shown that naturally occurring surfactant comprising both phospholipids and proteins, reduces the symptoms of RDS in premature rabbits. In 1980 Bengt Robertson and Tore Curstedt developed surfactant CUROSURF® (the name is formed by the first letters of the names of the authors) received by them from the lung tissue of pigs, which proved to be effective in the treatment of premature animals and was used in a pilot clinical trial, which began in 1983. Further randomized clinical trials have been planned a year later Bengt Robertson, Tore Curstedt and Henry Halliday, the first of which was launched in 1985. This study showed that CUROSURF® reduces "air leak syndrome" premature mortality with severe RDS. The second study, which was led by Christian Speer, found that repeated administration of a single CUROSURF® effective. Subsequent research Collaborative European Multicenter Study Group, which was also attended by Giulio Bevilacqua, Janna Koppe, Ola Saugstad, Nils Svenningsen and Jean-Pierre Relier, showed that early treatment more effective than delayed, and neuro-psychological status of children under the age of two years, receiving the drug immediately after birth, consistent with the status of children in the control group. Members of the Collaborative European Multicenter Study Group in Denmark and Sweden have conducted studies and have confirmed the benefits of the combination - CPAP + surfactant. Moreover, compared with several CUROSURF® synthetic and natural surfactants, and it was shown that CUROSURF® 200 mg / kg more efficiently than or SURVANTA® CUROSURF®, at a dose of 100 mg / kg. a new generation of synthetic surfactants have been developed recently, comprising both phospholipids and proteins. After preclinical synthetic surfactant CHF5633 (designed by Tore Curstedt and Jan Johansson, in collaboration with Chiesi Farmaceutici) passed the first preliminary tests in humans, which was led by Christian Speer. In the case of efficiency, this new synthetic surfactant may revolutionize the treatment of premature infants in the world, and most importantly it can be produced in virtually unlimited quantities. This story about the surfactant is a naturally occurring pigs is truly remarkable obtained from the lung tissue. Thousands of prematurely born children around the world are alive because of him.

Keywords: Treatment with surfactants, infant mortality, surfactant derived from pig tissues; Hydrophobic proteins, phospholipids, preterm infants respiratory distress syndrome.