

АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ / ANALYTICAL REVIEWS

УДК: 616.24-008.4-053.3-085.232:615.32.07
DOI: 10.24061/2413-4260.X.3.37.2020.9

ЕКЗОГЕННІ СУРФАКТАНТИ
ПРИРОДНОГО ПОХОДЖЕННЯ
У ЛІКУВАННІ РЕСПІРАТОРНОГО
ДИСТРЕС-СИНДРОМУ – ПОРІВНЯЛЬНІ
СКЛАД, БІОФІЗИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ
ТА КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ

Д.О. Добрянський

Львівський національний
медичний університет
імені Данила Галицького
(м. Львів, Україна)

Резюме. Респіраторний дистрес-синдром (РДС) залишається важливою причиною захворюваності та смертності передчасно народжених дітей в Україні та світі. Від моменту визначення нестачі сурфактанту як основної причини цього захворювання було досягнуто значного прогресу у вивченні структури і функції легеневої сурфактантної системи, а також можливостей створення й ефективного застосування препаратів екзогенного сурфактанту. Безпрецедентні багаторічні фундаментальні, експериментальні та клінічні дослідження забезпечили клінічну доступність численних препаратів екзогенного сурфактанту, використання яких на сьогодні вважається одним із стандартів неонатологічної допомоги незалежно від рівня розвитку країни. Однак, всі ці препарати є різними. Незважаючи на те, що всі сурфактанти, ліцензовані для клінічної практики, вірогідно зменшують летальність у недоношених новонароджених від РДС, вони відрізняються за фосфоліпідним та білковим складом, концентрацією фосфоліпідів, біофізичними властивостями, дозуванням, можливостями неінвазивного введення, практичністю застосування та клінічною ефективністю. Порівняльні клінічні дослідження засвідчили переваги порактанту-а, який може призначатись у дозі, що забезпечує отримання більшої кількості фосфоліпідів у меншому об'ємі препарату, містить більшу кількість сурфактант-специфічних білків (насамперед, SP-B) і ліцензований для введення менш інвазивним методом. Саме на імітацію цих властивостей покладають основні надії розробники синтетичних сурфактантів третьої генерації, які вже продемонстрували свою клінічну ефективність. Цей огляд представляє сучасні дані про структуру, склад і біофізичні властивості легеневого сурфактанту, подає порівняльну характеристику найбільш уживаних препаратів екзогенного сурфактанту тваринного походження і характеризує додаткові передумови ефективного застосування сурфактантної терапії.

Ключові слова: екзогенні сурфактанти тваринного походження; властивості; клінічна ефективність; респіраторний дистрес-синдром; недоношені немовлята.

Незважаючи на сучасні досягнення перинатальної медицини, респіраторний дистрес-синдром (РДС) залишається важливою причиною захворюваності та смертності передчасно народжених дітей в Україні та світі. Частота цього захворювання обернено пропорційна гестаційному віку і зменшується від 60-90% у найбільш незрілих новонароджених (термін гестації ≤ 28 тиж) до 30% у дітей, народжених між 28 і 34 тиж. гестації, і 5% – пізніше 34 тиж. [1, 2]. Нестачу легеневого сурфактанту як первинну причину розвитку РДС встановлено лише наприкінці 50-х років минулого століття [1]. Завдяки найновішим фундаментальним досягненням у вивченні механізмів синтезу, секреції, метаболізму та функції легеневого сурфактанту визначено важливу роль їх порушень у патогенезі не лише РДС, але й інших гострих і хронічних захворювань легень новонароджених [2,3,4,5,6]. Всебічне вивчення складу та функціональної організації сурфактантної системи легень стало передумовою створення ефективних препаратів екзогенного сурфактанту [7]. Без перебільшення можна сказати, що початок використання екзогенного сурфактанту у лікуванні та профілактиці РДС став однією з найвидатніших подій у розвитку неонатології загалом. Жоден з інших медикаментозних препаратів, що застосовуються у новонароджених, не досліджували так ретельно, як екзогенний сурфактант. У понад 40 контрольованих рандомізованих досліджень, що

виконувались на різних континентах, були залучені близько 12 тисяч новонароджених дітей. Впровадження сурфактантної профілактики і терапії РДС у широку клінічну практику, починаючи з 1989 р., забезпечило вірогідне зменшення не лише неонатальної смертності, а і загального показника смертності немовлят у різних країнах світу [7]. Наприклад, від'ємна динаміка показника смертності немовлят на 8,5 % у 1989 р. і на 6,3 % у 1990 р. у США була пов'язана з меншою кількістю випадків смерті недоношених немовлят саме від РДС [8].

Після десятиліття масштабних досліджень й інтенсивної клінічної практики, на межі століть було встановлено, що для немовлят масою тіла більше 750 г профілактичне та лікувальне застосування препаратів екзогенного сурфактанту відразу після народження або після встановлення діагнозу РДС вірогідно зменшує летальність, потребу штучної вентиляції легень (ШВЛ) і частоту синдромів витоку повітря (насамперед, пневмотораксу). Було також доведено, що лікування екзогенним сурфактантом істотно поліпшує артеріальну оксигенацію; ефективність його використання є вищою у разі антенатального призначення матері кортикостероїдів; основним поверхнево-активним компонентом сурфактанту є фосфатидилхолін (ФХ), а наявність у препараті сурфактанту специфічних протеїнів підвищує швидкість й ефективність його дії; сурфактанти природного

походження є клінічно ефективнішими порівняно зі штучними (синтетичними) сурфактантами; ас-розольне застосування є менш ефективним, ніж ендотрахеальне введення суспензії; досягнення оптимального ефекту може вимагати повторного введення; лікування екзогенним сурфактантом не пригнічує його ендогенної продукції і може бути доцільним у випадках таких захворювань новонароджених, як-от синдром аспірації меконію, пневмонія і, можливо, БЛД [9,10,11].

Водночас, залишалися недостатньо вивченими біофізичні властивості ендогенного й екзогенного сурфактантів, продовжувались дослідження порівняльної ефективності різних препаратів екзогенного сурфактанту, оптимальних показань, віку на момент застосування і техніки введення, впливу на ефективність сурфактантної терапії методів початкової дихальної підтримки, можливості використання сурфактанту без інтубації трахеї і ШВЛ, а також чинників, що визначають кінцеві результати сурфактантної терапії тощо [7,8,12,13].

У цьому огляді представлено сучасні дані про склад, структуру і функцію сурфактантної системи легень, відповідні порівняльні біофізичні властивості та клінічну ефективність різних екзогенних сурфактантів природного походження.

Легенева сурфактантна система: структура, біофізичні аспекти і функціональне значення

Легенева сурфактантна система – це складний мембранний комплекс фосфоліпідів (ФЛ), білків і нейтральних жирів, що вкриває внутрішню поверхню альвеол і термінальних дихальних шляхів.

Мономолекулярна плівка сурфактанту зменшує поверхневий натяг, запобігаючи спаданню альвеол наприкінці видиху та блокуючи трансудацію рідини до альвеол. Відповідно дефіцит сурфактанту, пов'язаний зі зниженою продукцією або підвищеним споживанням, спричинює значне порушення альвеолярного газообміну й ураження легень. Порушення функції наявного сурфактанту також має важливе клінічне значення. З ним, зокрема, пов'язують одну з основних ланок у патогенезі гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС). Існують підстави вважати, що сурфактант бере також участь у функціонуванні захисних механізмів легень, а його кількісний або якісний дефіцит може виникати на фоні гострих та хронічних легеневих захворювань [6,13,14,15].

Ключова роль сил поверхневого натягу у забезпеченні нормальної механіки і функції легень знайшла своє відображення у численних роботах, виконаних ще у 20-40-х роках минулого століття. Однак лише у 1955 р. Rattle висловив припущення, що на поверхні альвеол є специфічна субстанція, що зменшує поверхневий натяг та запобігає розвиткові набряку легень. Перші ж безпосередні докази наявності поверхнево-активної речовини у альвеолах були представлені у роботі Clements, що вийшла друком у 1956 р. [3]. Clements та співавт. також першими припустили, що дипальмітилфосфатидилхолін (ДПФХ) є найважливішим поверхнево-активним компонентом легеневого сурфактанту. У 1959 р. Avery та Mead [3] довели, що виникнення РДС новонароджених пов'язане з відсутністю або сповільненою продукцією легеневого сурфактанту. Оскільки це захворювання

на той час було провідною причиною смерті новонароджених у багатьох країнах світу, згадане відкриття стало підставою для початку широко-масштабних досліджень онтогенезу сурфактантної системи не лише у численних моделях ссавців, а й у людини. Протягом кількох наступних років було з'ясовано, що формування цієї системи розпочинається наприкінці гестації, а через 10 років Liggins продемонстрував стимулюючий ефект кортикостероїдів на розвиток легень. У 1971 р. Gluck та співавт. запропонували визначати вміст сурфактанту в амніотичній рідині для прогнозування ризику розвитку РДС у новонароджених, а у 1972 році Chevalier та Collet довели, що альвеоцити II типу (АЦ2) є специфічними продуцентами сурфактанту. Спеціальна технологія, розроблена дослідницькою групою Mason і Kikkava, надала біохімікам унікальну можливість працювати з ізольованими АЦ2 та на принципово новому рівні вивчати метаболізм окремих ліпідів та білків сурфактанту. Віхою в історії досліджень легеневої сурфактантної системи можна вважати також 1980 р., коли Fujiwara зі співавт. опублікували результати першого успішного клінічного застосування препарату екзогенного сурфактанту для лікування важкого РДС новонароджених [17]. Протягом останніх років отримані нові дані, які визначили формування сучасної концепції функціонування легеневої сурфактантної системи у перинатальний період, а також розробку практичних методів корекції її дефіциту, зокрема, створення синтетичних сурфактантів й ефективного використання препаратів екзогенного сурфактанту загалом [4,7,8].

Для забезпечення нормального газообміну потрібен якомога щільніший контакт між альвеолярною поверхнею і повітрям, щоб уможливити дифузію газів у капілярну кров. Альвеолярну поверхню у ссавців створюють плоскі альвеоцити I типу (АЦ1), які займають 95% загальної альвеолярної площі. Однак, навіть у дорослих альвеолярній епітелій вкриває тонкий шар рідини, а тому, щоб запобігти колапсу альвеол, потрібно зменшувати поверхневий натяг, що генерується міжмолекулярною взаємодією на поверхні рідини. Це завдання вирішує легенева сурфактант – ліпідно-білковий мембранний комплекс, який утворює поверхнево-активну плівку на дихальній поверхні, що забезпечує стабільність останньої і запобігає спаданню альвеол під час видиху. Крім забезпечення фізичної стабільності альвеол ця плівка створює перший бар'єр для потенційно шкідливих частинок та мікроорганізмів, захищаючи легені [17].

Легеневий сурфактант складається із жирів (≈90-92 %) і білків (≈ 8-10 %). Жири у свою чергу представлені ФЛ (90%) та нейтральними жирами (переважно холестерин, загалом до 10%). До складу фосфоліпідної фракції входять фосфатидилхолін (ФХ, 70-80 %), фосфатидилгліцерол (ФГ, ≈10%), фосфатидилінозитол (ФІ, ≈ 3 %), а також невелика кількість фосфатидилетаноламіну, фосфатидилсерину, сфінгомеліну, лізофосфатидилхоліну і плазмалогенів. Виявляються також сліди тригліцеридів і жирних кислот. Найважливішим фосфоліпідним компонентом сурфактанту вважається ДПФХ, вміст якого у фосфоліпідній фракції перевищує 50%. Незрілий сурфактант містить відносно біль-

ше ФІ та менше ФГ. Питомий вміст сурфактанту у легенях передчасно народжених дітей (2-10 мг/кг) приблизно відповідає показникові дорослих, однак він є значно меншим, ніж у доношених немовлят (100 мг/кг). Зменшений пул сурфактанту в немовлят з РДС збільшується до нормальних показників протягом 3-5 днів. Цей період потрібен новонародженій дитині, щоб акумулювати сурфактант [18].

Незважаючи на порівняно невелику питому вагу, білкова фракція є надзвичайно важливим компонентом сурфактанту, відіграючи провідну роль у підтримці належної структури та функції усієї сурфактантної системи. Фракція складається з чотирьох сурфактант-специфічних протеїнів, які відповідно отримали назви SP-A, SP-B, SP-C та SP-D. Їх класифікують як гідрофобні (SP-B, SP-C) та гідрофільні (SP-A, SP-D). SP-A, SP-B та SP-C асоційовані із фосфоліпідними мембранами, переважно зв'язуючись з негативно зарядженими ФЛ (SP-B, SP-C) і ДПФХ (SP-A), і є незамінними для ефективного утворення міжфазної поверхнево-активної плівки, а також організації, стабілізації структури й обміну сурфактанту [17,21]. Високомолекулярні гідрофільні білки SP-A і SP-D належать до сімейства колектинів (лектини типу С, що містять колаген), які характеризуються здатністю розпізнавати та зв'язуватися з патогенами, забезпечуючи неспецифічну резистентність легень і макроорганізму в цілому [19].

Ліпіди та білки сурфактанту синтезуються в АЦ2

та накопичуються у щільних мембранних органах, які називають пластинчастими (ламелярними) тільцями (ЛТ). Ці тільця секретуються у рідину (гіпофазу), яка вирівнює альвеолярну поверхню [20]. Мембрани сурфактанту швидко адсорбуються на границі рідина-повітря, формуючи поверхнево-активну плівку, яка здатна максимально зменшити поверхневий натяг зі зменшенням площі поверхні, що супроводжує видих, а також забезпечити ефективний повторний поверхневий розподіл сурфактанту під час збільшення об'єму альвеол на вдиху (рис. 1) [21].

Таким чином, поверхнева активність сурфактантів характеризується трьома істотними властивостями, які є важливими для забезпечення дихальної функції легень і мають особливе значення для щойно народжених дітей, легені яких заповнені рідиною: (1) швидкий рух до межі повітря-рідина (адсорбція) та надходження додаткової кількості ФЛ для розподілу на альвеолярній поверхні під час вдиху; (2) максимальне ущільнення міжфазної плівки з компресійною реорганізацією у пов'язані з поверхнею багаточарові мембранні структури (здатність «стискатись») під час видиху, що забезпечує різке зниження поверхневого натягу; і 3) латеральний перерозподіл ущільнених ліпідів після збільшення площі поверхні розподілу повітря-рідина (здатність повторно розподілятися на поверхні) під час наступного вдиху і повторного збільшення об'єму альвеол [22].

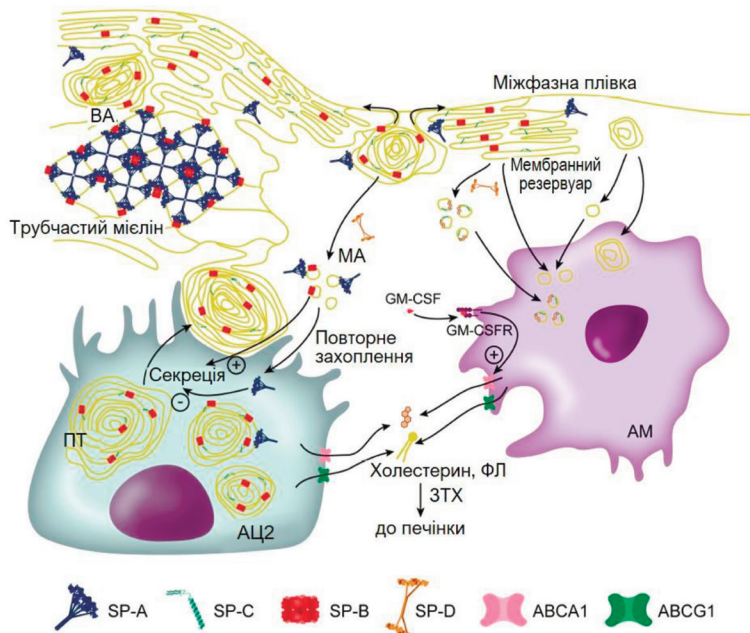


Рис. 1. Підтримання гомеостазу сурфактантної системи легень

Компоненти сурфактанту синтезуються в АЦ2 і накопичуються у пластинчастих тільцях (ЛТ). Для правильного утворення цих щільно упакованих ліпідних органел необхідні SP-B й АТФ-зв'язувальна касета підсімейства А-3 (ABCA3). Після секреції до альвеолярної рідини сурфактант ефективно адсорбується на поверхні повітря-рідина за участі SP-B та SP-C. Багаточарові мембранні сурфактантні структури асоціюються з міжфазною плівкою, утворюючи резервуар, який забезпечує механічну стійкість і джерело сурфактанту під час зміни фаз дихання. До позаклітинних структур сурфактанту відносять мембранну мережу (трубчастий мієлін), формування якої відбувається за сприяння SP-A і SP-B, а також інші мембранні утвори різної складності. Після контакту з повітрям «використані» мембрани сурфактанту за участі SP-D перетворюються на дрібні везикули, які можуть принаймні частково повторно захоплюватись АЦ2. У цьому процесі бере участь SP-A, який також може гальмувати секрецію сурфактанту на противагу SP-B як індуктору секреції. Компоненти сурфактанту, захоплені АЦ2, можуть використовуватись для повторного синтезу або деградувати. Крім того, у присутності гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулювального фактора (GM-CSF) 20% кліренсу сурфактанту забезпечують альвеолярні макрофаги (АМ). Альвеолярний гомеостаз також значною мірою залежить від ефективності взаємодії між АМ й АЦ2 та підтримки ліпідного гомеостазу в обох клітинах за рахунок належного зворотного транспорту холестерину (ЗТХ), опосередкованого транспортерами ліпідів ABCA1 й ABCG1. SP-A представлений у вигляді найпоширенішої октадекамерної форми; SP-B – у вигляді подвійних кілець, кожне з яких утворене шістьма димерами; SP-C – у мономерній формі; SP-D – як додекамери. ВА – великі агрегати (сурфактанту); МА – малі агрегати.

Репродукція з дозволу. © Sañadas O, Olmeda B, Alonso A, Pérez-Gil J. (2020) [14].

Для швидкої адсорбції сурфактанту на поверхню гіпофази спочатку потрібне утворення великих двошарових агрегатів, які здатні транспортувати значну кількість ФЛ сурфактанту до поверхні. Рух цих мембранних сурфактантних комплексів, відомих як великі сурфактантні агрегати або просто великі агрегати (ВА), у напрямку поверхні розподілу повітря-рідина, відбувається за участі кальцію і SP-A [18]. Після досягнення поверхні розподілу сурфактантні агрегати мають з'єднатись з поверхнею. Для цього між везикулами сурфактанту та міжфазною плівкою утворюються спеціальні сполучні структури. Контакт сурфактанту з поверхнею розподілу полегшує SP-B завдяки утворенню здатних до з'єднань надмолекулярних структур на поверхні щойно виділених сурфактантних комплексів. Ненасичені ФЛ і холестерин сприяють вбудові поверхнево-активних ФЛ у міжфазну плівку. Як показали дослідження *in vitro* й *in vivo*, загалом адсорбція сурфактанту на межі повітря-рідина зменшує поверхневий натяг із 70 мН/м (при 37°C) до значень близько 20 мН/м (рівноважний поверхневий натяг). Під час видиху цей показник ще більше зменшується, досягаючи значень менше 2 мН/м [4]. Ліпідно-білкова плівка реорганізується у тривимірну багатошарову структуру, яка характеризується максимально ущільненими доменами на поверхнях, які контактують з повітрям, щоб уникнути контакту останнього з рідиною. Так звана модель «вितискання» передбачає, що така перебудова зі «складанням» частини міжфазної плівки у напрямку гіпофази дозволила би більшості молекул ДПФХ залишатися на поверхні. Реорганізація плівки вибірко-

во виключає ненасичені ФЛ та холестерин нижче межі розподілу як частину «рідших» і здатних до деформації ділянок плівки. Однак кілька досліджень продемонстрували, що деякі види ссавців можуть підтримувати належну дихальну механіку із сурфактантом, що містить відносно малі кількості ДПФХ та більші пропорції ненасиченого ФХ [18].

Насичені ацилові ланцюги основного ФЛ сурфактанту, ДПФХ, з гідрофільними головками у воді та гідрофобними кінцями, орієнтованими до повітря, забезпечують максимальну щільність міжфазної плівки під час значного зменшення площі альвеолярної поверхні на видиху і відповідно зменшують поверхневий натяг до надзвичайно низьких значень (рис. 2).

Однак, ДПФХ ефективно не адсорбується на поверхні розподілу повітря-рідина, і відповідно для реалізації цього процесу додатково потрібні аніонні та ненасичені ФЛ, а також сурфактант-специфічні білки [18]. Ці компоненти сурфактанту також відіграють важливу роль у формуванні багатошарових сурфактантних комплексів, які утворюються під час стискання поверхневої сурфактантної плівки, оскільки за таких умов найбільш рухливі «найрідші» ділянки плівки змушені складатися, забезпечуючи збагачення фосфоліпідною моношару, що контактує з повітрям, максимально ущільненими доменами ДПФХ. Цей резервуар сполучених мембран, залишаючись з'єднаним з міжфазною плівкою і накопичуючи нові сурфактантні комплекси, забезпечує стабільність і можливість швидкого повторного розподілу ФЛ на зростаючій площі поверхні під час вдиху [23].

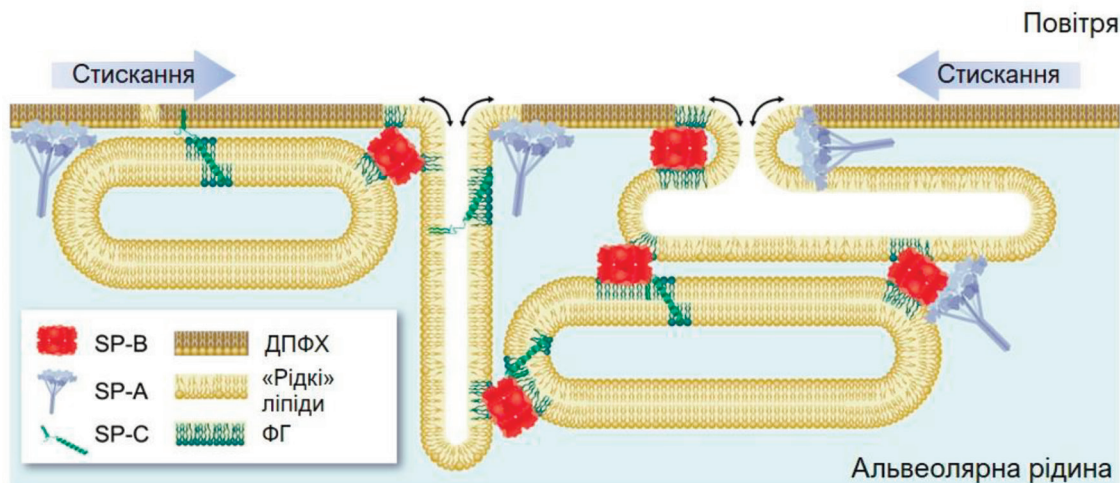


Рис. 2. Ліпідно-білкові взаємодії, потрібні для механічної стабілізації альвеол за зміною фаз дихання

Сурфактант-специфічні білки SP-B і SP-C сприяють структурним змінам сурфактанту, регулюючи механічні властивості мембран та плівок шляхом прямої взаємодії з «рідкими» ненасиченими ліпідами, включаючи фосфатидилгліцерол (ФГ). Зв'язування SP-B і SP-C з ненасиченими й аніонними ліпідами забезпечує розподіл білка у «рідкі» домени, з чим пов'язана зміна форми мембран. Це сприяє ліпідному поліморфізму і збагаченню стисненої міжфазної плівки найактивнішим компонентом сурфактанту – ДПФХ. З іншого боку, зв'язуючись з ДПФХ на межі розподілу твердої-рідкої фаз, SP-A сприяє відокремленню ліпідів сурфактанту, полегшуючи сегрегацію ненасичених фосфоліпідів на межі розподілу фаз і, моделюючи таким чином механічні властивості поверхнево-активної плівки. Крім того, сурфактант-специфічні білки А, В і С стабілізують багатошарові міжфазні структури і запобігають самовільній релаксації сурфактантної плівки наприкінці видиху, завдяки підтримці між-мембранних контактів: SP-A (показаний олігомер, октадекамер) одночасно зв'язується з різними мембранами за допомогою доменів розпізнавання вуглеводів; SP-B утворює кільця (показані у вигляді гексамерів димерів) і трубки, які з'єднують різні шари сурфактанту; SP-C підтримує вбудову N-кінцевого сегменту цистеїну, зв'язаного з пальмітиновою кислотою, у щільно упаковані рідинно-структуровані ділянки міжфазної плівки. Взаємодії між SP-A і SP-B, а також між SP-B і SP-C можуть додатково стабілізувати мембрани сурфактанту у циклах дихання. Зауважте, що білки сурфактанту на рисунку не представлені в еквівалентному масштабі (насправді вони більші). ДПФХ – дипальмітил-фосфатидилхолін.

Репродукція з дозволу. © Sañadas O, Olmeda B, Alonso A, Pérez-Gil J. (2020) [14].

Тонко відрегульовані склад і структура сурфактантних комплексів забезпечують їх стабілізуючі та динамічні властивості, а тому наявність певних ліпідів і білків (переважно SP-B і SP-C), а також утворення пов'язаних з поверхнею багатшарових резервуарів, необхідні для оптимальної функції сурфактанту. Якщо компоненти сурфактанту відшаровуються від міжфазної плівки, відбуваються їх регульовані переробка (АЦ2) або деградація (АЦ2 й альвеолярні макрофаги [АМ]), що підтримує потрібну кількість діючого сурфактанту на альвеолярних поверхнях (рис. 1) [14].

Гідрофобні білки SP-B і SP-C необхідні для ефективного «розпаковування» сурфактанту після секреції ЛТ, а також для формування і забезпечення стабільності поверхнево-активної міжфазної плівки [24]. Зокрема, SP-B може зв'язувати фосфоліпідні мембрани і здатний утворювати кільцеві структури з гідрофобною порожниною всередині (рис. 2) [25]. За допомогою такого гідрофобного тунелю ліпіди можуть швидко переміщуватися до міжфазної плівки [26]. Орієнтація амфіфільних альфа-спіралей SP-B на поверхні шару сурфактанту створює можливість електростатичної взаємодії позитивно заряджених білкових залишків з полярними головками аніонних

фосфоліпідів сурфактанту, насамперед, ФГ. Ця взаємодія ФГ із SP-B є важливою для орієнтації білка в мембрані і може пояснювати важливий позитивний вплив ФГ на адсорбцію сурфактанту та покращення стійкості плівки [14].

Окрім сприяння адсорбції сурфактанту SP-C бере участь у прикріпленні резервуара сурфактанту до поверхнево-активного моношару, забезпечуючи тим самим стабільність міжфазної плівки. Сурфактант, який містить обидва білка, SP-B і SP-C, виявляє значно кращі функціональні властивості in vivo, ніж препарати сурфактанту без одного з гідрофобних білків [27]. SP-C може також специфічно взаємодіяти з холестерином, вміст якого у сурфактанті є важливим для підтримки його належної текучості та в'язкості, що визначає динамічні властивості мембран [28]. SP-B, SP-C і холестерин важливі також для створення безперервної багатшарової структури сурфактанту зі стійкою асоціацією з поверхнею розподілу [4]. Наявність SP-C має вирішальне значення для забезпечення належної функції сурфактанту в присутності холестерину, а комбінована дія SP-B та SP-C може бути важливою для виведення холестерину під час реорганізації плівки у фазі видиху [14].

Таблиця 1

Ліпідний і білковий склад нативного й екзогенних сурфактантів* [31,32,36]

	Нативний сурфактант	Порактант-альфа (Curosurf®)	Берактант (Survanta®)	Бовактант (Alveofact®)	Кальфактант (Infasurf®)	BLES (Neosurf®, Liposurf®)
Технологія виробництва	-	Екстракт подрібнених свиначих легень + рідинна хроматографія	Екстракт подрібнених бичачих легень + ДПФХ, ТПГ і ПК	Лаваж бичачих легень	Лаваж легень телят + ДПФХ, холестерол	Лаваж бичачих легень
Концентрація ФЛ	-	80 мг/мл	25 мг/мл	40 мг/мл	35 мг/мл	27 мг/мл
Доза (ФЛ)	-	200 мг/кг, повторно 100 мг/кг	100 мг/кг	50-100 мг/кг	105 мг/кг	135 мг/кг
Об'ємна доза	-	2,5 мл/кг, повторно 1,25 мл/кг	4 мл/кг	1,25 мл/кг	3 мл/кг	4,8 мл/кг
Фосфоліпіди (ФЛ)	80-90	99,0	84,0	88,0	(90-94)	Немає даних
• ФХ	70-85	78,0 (67,5)	62,0-87,0	82,0±1,4	70,0-83,0	79,0±1,6
• ДПФХ (% ФХ)	36-54	35-56,0	70,0	39,0	41,0	41,6
• ФІ	4-7	3,3-7,2	0,5	0,5±0,2	5,0 (ФС)**	1,8±0,3
• ФГ	7-10	1,2-3,5	2,5-3,2	9,0±1,3	6,0	11,3±0,5
• ФЕ	3,0	4,5-7,5	2,2	3,0±0,4	3,0	3,5±0,5
• ФС	5,0	1,2±1,1	3,7-4,8	Немає даних	Немає даних	Немає даних
• ЛФХ	0,2	<1,0-6,9	2,2	4,0±0,2	<1,0	1,5±0,4
• СМ	2,0	1,8±0,3	0,8±0,15	0,46±0,09	2,0	2,6±0,5
• ПМГ [§]	-	3,8 ± 0,1	1,5 ± 0,2	0,9 ± 0,3	Немає даних	Немає даних
Холестерол	5,0	0	Немає даних	3-4	5,0	Немає даних
Вільні ЖК	-		6	0,5	5,6	
Білки (В+С)	-	1	0,5-1	1,5	1	2
SP-B†	10-11	2-3,7 (0,45)	0-1,3 (0,03)	3,0 (0,3)	5,4 (0,26)	(0,17)
SP-C†	22-34	5-11,6 (0,9)	1-20 (0,3)	6,0 (0,7)	8,1 (0,36)	(0,49)

*Зазначено вагові відсотки відносно загальної маси сурфактанту. **Включає ФІ + ФС; §Моль% від загальних ФЛ; †мкг білка/мкмоль фосфоліпідів, у дужках – мкг білка/мл препарату. ДПФХ: дипальмітилфосфатидилхолін, ЖК: жирні кислоти; ЛФХ: лізофосфатидилхолін; ПК: пальмітинова кислота; ПМГ – плазмалогени; СМ – сфінгомелін; ТПГ: трипальмітилгліцерол; ФГ: фосфатидилгліцерол; ФІ: фосфатидилінозитол; ФЕ: фосфатидилетаноламін; ФЛ: фосфоліпіди; ФС: фосфатидилсерин, ФХ: фосфатидилхолін.

Незважаючи на те, що гідрофобні білки є визначальними факторами біофізичної активності сурфактанту, гідрофільний SP-A є також важливим для підтримання оптимальної функції останнього. Цей білок, який утворює олігомери із шести тримерів, здатний зв'язувати ДПФХ та холестерин завдяки домену розпізнавання вуглеводів [29]. У присутності кальцію SP-A сприяє розгортанню вмісту пластинчастих тілець після екзоцитозу із АЦ2 з наступним утворенням трубчастого мієліну, високоорганізованої великоагрегатної форми сурфактанту, яка представляє більшість активної фракції сурфактанту у гіпофазі [5]. Взаємодія цього білка з холестерином може визначати захисну роль SP-A щодо дисфункції сурфактанту, яка виникає внаслідок підвищення концентрацій цього нейтрального ліпиду у сурфактанті. Дещо відмінна біофізична активність виявлена у двох білках, кодованих відповідними генами людини, пов'язаними із SP-A, SP-A1 та SP-A2, які мають структурні відмінності [14]. Зокрема, показано, що SP-A1 є важливим для ефективної адсорбції фосfolіпідів сурфактанту і для реорганізації поверхневої плівки у циклах стискання-розширення, що імітують дихання. Взаємодія із SP-B може бути вирішальною для виконання SP-A фізіологічних функцій щодо підтримки гомеостазу сурфактантної системи на різних рівнях, включаючи посилення адсорбції, оптимізацію стійкості плівки та забезпечення утворення таких специфічних сурфактантних структур в альвеолярних просторах, як-от трубчастий мієлін [30]. SP-D не бере участі в біофізичній активності поверхнево-активної речовини і не є ліпідно-асоційованим, хоча можливе його зв'язування з ФІ [14].

Особливості препаратів екзогенного сурфактанту природного походження

Препарати екзогенного сурфактанту класифікують у дві великі групи залежно від їхнього походження – природні або синтетичні. Сурфактанти природного походження також класифікують за технологією виробництва (див. нижче) і походженням [31,32,33,34]. Їх можуть виробляти із тваринної сировини (бичачих або свинячих легень) або людських навколоплодових вод [35]. На сьогодні у світі переважно використовують екзогенні сурфактанти тваринного походження. Синтетичний препарат сурфактанту третього покоління (синтетичний «аналог» порактанту-а) успішно завершує клінічні випробування [36].

Основні відмінності у складі. У табл. 1 узагальнені дані про склад найпоширеніших сурфактантів природного походження, які ліцензовані для міжнародного використання. Крім них, декілька інших сурфактантів цього типу, як-от Surfacten® (Японія), Surfacen® (Куба), Butantan® (Бразилія), Kelisu® (КНР) і Newfactan® (Південна Корея), виробляються і використовуються локально в окремих країнах і регіонах світу [32]. Їх порівняльну ефективність систематично не оцінювали у рандомізованих дослідженнях, а тому вони не розглядаються в цьому огляді.

Виробництво екзогенних сурфактантів природного походження загалом включає декілька етапів. Спочатку отримують, так звані, сурфактантні комплекси. Це здійснюють або шляхом ви-

мивання й екстракції сурфактанту за допомогою електролітичних розчинів (бронхо-альвеолярний лаваж), або промиваючи подрібнені легені сольовим розчином. Пізніше промивний розчин центрифугують й отримують осад, що містить основну фракцію легеневого сурфактанту. Залежно від умов, які використовують під час центрифугування, отримують більшість компонентів сурфактанту або лише найактивнішу його частину – фракцію ВА. Після цього ліпиди і білки сурфактанту екстрагують сумішами органічних розчинників, найчастіше, хлороформом з метанолом, отримуючи органічний екстракт натурального легеневого сурфактанту. Під час цієї процедури, на жаль, втрачаються гідрофільні білки сурфактанту А і D. На кінцевому етапі для видалення нейтральних ліпідів зазвичай застосовують осадження ацетоном або хроматографію [31].

Біохімічний склад препаратів екзогенного сурфактанту відображає особливості сировини природного сурфактанту, принаймні щодо високого вмісту ФЛ з переважанням двонасиченого ДПФХ та наявності значної кількості таких аніонних (кислих) ФЛ, як-от ФГ і/або ФІ. Важливо також зберегти у кінцевому продукті гідрофобні білки сурфактанту, SP-B і SP-C. Однак, незважаючи на потребу дотримуватись цих загальних вимог, існують значні відмінності в біохімічному складі препаратів екзогенного сурфактанту, спричинені використанням різних сировини і технологій виробництва. Окрім відмінностей у процедурі отримання й очищення сурфактантних комплексів, компанії-виробники екзогенного сурфактанту можуть збагачувати кінцевий натуральний продукт додатковими потенційно корисними компонентами, зокрема, ДПФХ або пальмітиновою кислотою [36]. Сурфактанти, отримані за допомогою бронхоальвеолярного лаважу, загалом менше забруднені речовинами плазматичного і/або тканинного походження, наявність яких може погіршувати поверхнево-активні властивості [37]. Такими екзогенними сурфактантами є бовактант, відомий як Альвеофакт® (Boehringer Ingelheim, Німеччина), кальфактант (Інфасурф®, Forest Laboratory, США) і BLES (Неосурф®/Ліпосурф®, Biochem BLES, Канада). Усі вони виробляються з бичачих легень. Якщо сировиною для продукції сурфактанту є подрібнені легені, потрібні додаткові заходи, оскільки первинний матеріал містить більшу частку «несурфактантних» ФЛ, як-от фосфатидилетаноламін, сфінгомелін або лізофосфатидилхолін, і/або ліпопротеїдів плазми, наявність яких може погіршувати поверхнево-активні властивості препарату. Саме за цією технологією вироблялись і виробляються перші екзогенні сурфактанти – сурфактант ТА (Сурфактен®, Tokio Tanabe Co Ltd, Японія), його варіант – берактант (Сурванта®, Abbot Laboratories, США), а також порактант-а (Куросурф®, Chiesi Pharmaceuticals, Італія). Для поліпшення поверхнево-активних властивостей таких сурфактантів використовують додаткові кроки. Наприклад, берактант додатково збагачують ДПФХ, тригліцеридами та пальмітиновою кислотою, тоді як технологія отримання порактанту передбачає видалення нейтральних ліпідів гель-рідинною хроматографією. Застосування

останньої процедури забезпечує винятково високу концентрацію ФЛ (80 мг/мл) у цьому препараті. Частка основного поверхнево-активного ліпідного компоненту сурфактанту, ДПФХ, коливається від 70% у берактанті до 35-56% у порактанті, 40% в кальфактанті і 42% у препараті BLES [31].

Відмінності біофізичної та біологічної активності *in vitro*. Було показано, що модельні дослідні сурфактанти, які містять близько 40% ДПФХ, мають такі самі біофізичні властивості, як і препарати, в яких відсоткова кількість ДПФХ становить 60 або навіть 80% [38]. Ці результати свідчать на користь того, що, ефективність сурфактанту у покращенні дихальної функції по суті залежить не лише і не стільки від наявності окремих компонентів, а від підтримання належного структурно-композиційного стану системи в цілому. Саму по собі фракцію ФХ не можна розглядати як ефективний замітник легеневого сурфактанту, оскільки вона не здатна швидко розподілятися на поверхні рідина-повітря в умовах фізіологічних температур. З іншого боку, як зазначалось вище, ФГ і ФІ можуть мати еквівалентні поверхнево-активні властивості. Ці ФЛ діють разом з гідрофобними білками SP-B та SP-C, сприяючи швидкому транзиту поверхнево-активних молекул із двошарових структур на поверхню рідина-повітря. Препарати екзогенного сурфактанту, як і ендогенний сурфактант, містять двошарові структури, яким після введення у проксимальні дихальні шляхи потрібно швидко й ефективно потрапити та поширитися на поверхні розподілу рідина-повітря у всіх легенях [31]. ФІ може мати дещо більшу активність у сприянні поверхневій адсорбції ДПФХ порівняно з ФГ. Препарат сурфактанту порактант- α , який виробляють із свинячих легень, відрізняється вищим вмістом ФІ щодо ФГ, тоді як в інших сурфактантах переважає ФГ. Можливо, що сурфактант-специфічні білки свинячого походження є ефективнішими у присутності ФІ. Загалом усі препарати сурфактанту природного походження, які виробляють за допомогою бронхоальвеолярного лаважу, містять більшу частку ФГ, ніж ті, що продукуються з подрібнених легень. Не лише ДПФХ, але й інші сполуки ФХ істотно впливають на поверхневу активність сурфактанту. Препарати, які виготовляють з легень великої рогатої худоби, містять менше ДПФХ і більше пальмітололеїлфосфатидилхоліну (ПОФХ), ніж сурфактанти, які походять із легень свиней та людини. ПОФХ та інші ненасичені ФЛ прискорюють міжфазну адсорбцію сурфактанту завдяки покращенню його рідинних властивостей. Кілька досліджень підтвердили подібний за складом профіль молекулярних сполук ФХ у сурфактанті свинячих та людських легень, припускаючи, що препарати екзогенного сурфактанту свинячого походження є ефективними заміниками людського сурфактанту [31].

Для забезпечення оптимальної функції сурфактанту важливою є також наявність у його складі достатньої кількості ненасичених ФЛ. Окрім підтримання оптимальних рідинних властивостей мембран, відповідний баланс між ненасиченими та насиченими ФЛ також потрібний, щоб забезпечити латеральну організацію мембран сурфактан-

ту і відповідну взаємодію його структурованих і неструктурованих ділянок [40]. Структуровані ділянки, які містять більше ДПФХ та холестерину, ймовірно, важливі для стабілізації міжфазних плівок в умовах найнижчого тиску поверхневого натягу, який досягається наприкінці видиху. Найбільш неструктуровані ділянки, які містять більше ненасичених ФЛ та гідрофобних білків, безпосередньо відповідальні за сприяння трансформації двошарової структури в одношарову. Уважається, що така трансформація відбувається не лише під час адсорбції й утворення міжфазної сурфактантної плівки, але й у фазі вдиху, під час повторного розподілу попередньо стиснених плівок на поверхні гіпофазі [31].

Морфологічні дослідження комерційних препаратів сурфактанту за допомогою електронної мікроскопії, виявили значні структурні відмінності між ними. У порактанті та бовактанті переважали пластинчасто-везикулярні структури, тоді як у берактанті здебільшого виявлялись везикулярні утворення, а також кристалоподібні нагромадження, ймовірно пов'язані з відносно високим вмістом структурованого ДПФХ. На початку ХХІ століття структурна дислокація сурфактанту у поверхневих плівках була детально вивчена за допомогою епіфлюоресценції та сканувальної мікроскопії. Відповідні дослідження спрямовувались на вивчення молекулярних механізмів, за допомогою яких білки сурфактанту модулюють структурну динаміку поверхневих сурфактантних плівок, і виконувались з використанням не лише модельних ліпідних та ліпідно-білкових сумішей, а і комерційних препаратів сурфактанту. У більшості випадків структуровані фаза (її також називають рідинно-конденсованою або рідинно-структурованою) поєднувалась з неструктурованою рідинною фазою, яку найчастіше називають рідинно-поширеною або рідинно-неструктурованою. Однак точний склад, порядок і динаміка структурованих фаз були різними для кожної суміші або препарату і залишаються ще недостатньо вивченими [31].

Останнім часом увагу дослідників привернули ліпіди, які містяться у сурфактанті в невеликій кількості, зокрема, окремі ненасичені ФЛ, до складу яких входять поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК), а також холестерин та плазмалогени. Саме з ними пов'язують утворення та стабільність резервуарів сурфактанту, які сполучаються з поверхнею гіпофазі [36]. Ці ліпіди сприяють утворенню гексагональних структур, які можуть брати участь у трансфері основних ФЛ у такі резервуари, а також із них. Окрім того, деякі з цих ліпідів також є важливими для підтримання низької поверхневої в'язкості сурфактанту, що полегшує його розподіл і поширення на поверхні гіпофазі. Установлено, що комерційні препарати екзогенного сурфактанту відрізняються і за цим параметром. Так, мала частка плазмалогенів, ФЛ, що містять ПНЖК, а також холестерину у берактанті асоціюються з відносно високою поверхневою в'язкістю, яка виникає під час максимального зменшення поверхневого натягу. Порівняно з берактантом і порактантом- α бовактант містить найбільшу частку ФЛ з мононенасиченими жирними кислотами, тоді як порактант характери-

зується найвищим відсотком поліненасичених жирних кислот і плазмалогенів [5,36]. Реологічні властивості сурфактантів, пов'язані з відповідним балансом ненасичених і насичених ФЛ, є важливими для клінічної практики, оскільки препарати з меншою поверхневою в'язкістю легше вводити ендотрахеально.

Порівняно з нативним сурфактантом у препаратах екзогенного сурфактанту природного походження загалом виявляють відносно низький вміст SP-B. У берактанті концентрація SP-B менша порівняно з бовактантом, а порактант-α має найвищий вміст SP-B (табл. 1). Відповідно берактант демонструє нижчу активність міжфазної адсорбції ФЛ, вищий мінімальний поверхневий натяг та менший вплив на криві тиску/об'єму у тварин з нестачею сурфактанту у легенях. Додаткове збагачення берактанту SP-B покращує біофізичні властивості цього препарату у дихальному циклі [41]. Порівняльні дослідження різних препаратів сурфактантів засвідчили, що менший вміст SP-B і SP-C вірогідно асоціюється з гіршими поверхневоактивними властивостями [42].

Дослідження впливу різних сурфактантів на ріст бактерій, зокрема, кишкової палички, золотистого й епідермального стафілококів і стрептокока групи В, засвідчило, що берактант може сприяти росту кишкової палички. Пізніше було показано, що тільки порактант здатний пригнічувати ріст стрептокока групи В, хоча такого ж ефекту щодо *S. aureus* або *E. coli* не було. Тим не менше, в інших дослідженнях повідомлялося про бактерицидну дію порактанту не лише щодо стрептокока групи В, а і кишкової палички. Хоча вміст SP-B у різних препаратах екзогенного сурфактанту не є постійним, описано загальну тенденцію до меншої антиінфекційної ефективності сурфактантів з меншим вмістом SP-B [31].

Сироваткові білки пригнічують функцію сурфактанту і потенційно беруть участь у механізми його інактивації, асоційованої з ГРДС [15]. У цьому контексті препарати, отримані за допомогою бронхоальвеолярного лаважу, є стійкішими до негативної дії сироваткових білків, ніж препарати, які виготовляють з подрібнених легень. Матеріал, отриманий із цільної легеневої тканини, може містити домішки крові й інші речовини, які принаймні частково можуть погіршувати функцію сурфактанту [43].

Відмінності у клінічній ефективності. Загалом до 2019 р. чотирнадцять рандомізованих контрольованих досліджень порівнювали клінічну ефективність порактанту-α і 3 міжнародно ліцензованих препаратів сурфактанту, отриманих з легень великої рогатої худоби (берактант, бовактант і BLES) [32]. П'ять з них були проведені в Північній Америці, п'ять в Європі та чотири в Азії. У цих дослідженнях взяли участь близько 1490 новонароджених дітей. Сім із 14 досліджень були мультицентровими, хоча популяція пацієнтів була порівняно невеликою (від 15 до 99 дітей у кожній із груп). Частота антенатального призначення стероїдів коливалась у значних межах, від 25,9 до 100%. У більшості (12 із 14) досліджень вивчалась ефективність дози порактанту-α 200 мг/кг із залученням новонароджених із середнім терміном

гестації ≤ 30 тижнів. Одне дослідження [44] порівнювало клінічну ефективність берактанту у стандартній дозі 100 мг/кг і порактанту-α у двох дозах (відповідно 200 і 100 мг/кг).

Автори метааналізу цих досліджень 2019р. [32] порівняли ефективність застосування порактанту-α у дозі 200 мг/кг або у будь-якій дозі та трьох сурфактантів, отриманих із бичачих легень, у дозі 100 мг/кг, за винятком одного випробовування, в якому сурфактант BLES призначали з розрахунку 135 мг/кг [45]. Дослідження з використанням трьох сурфактантів, отриманих із бичачих легень, були об'єднані в одну групу, оскільки попередній мета-аналіз засвідчив відсутність відмінностей між цими сурфактантами за клінічною ефективністю [33].

Результати дванадцяти досліджень включали дані про сумарну частоту БЛД/смерті у разі використання порактанту-α у дозі 200 мг/кг, й одне дослідження оцінювало цей результат за умови введення порактанту-α у дозі 100 мг/кг. Новонароджені, які отримали порактант-α, значно частіше виживали без бронхолегеневої дисплазії (БЛД) (коефіцієнт співвідношення шансів (КСШ) – 0,632; 95 % довірчий інтервал (ДІ): 0,494-0,809; $p < 0,001$ і КСШ – 0,661; 95 % ДІ: 0,524-0,833; $p < 0,001$; відповідно для 200 мг/кг і для будь-якої дози порактанту). Застосування порактанту-α також асоціювалося зі значно нижчим рівнем захворюваності на БЛД (КСШ – 0,688; 95 % ДІ: 0,512-0,925; $p = 0,013$ і КСШ – 0,717; 95 % ДІ: 0,542-0,949; $p = 0,019$; відповідно для 200 мг/кг і для будь-якої дози порактанту) [32].

Дванадцять досліджень, в яких використовували дозу порактанту-α 200 мг/кг, і 14 досліджень загалом представили порівняльні результати виживання пацієнтів. За підсумками всіх досліджень застосування порактанту-α переважно в дозі 200 мг/кг порівняно з використанням препаратів бичачого походження зменшувало смертність на межі статистичної похибки (КСШ – 0,695; 95 % ДІ: 0,464-1,041; $p = 0,077$). Ефект був менш вірогідним, якщо до мета-аналізу включали лише дослідження з дозою порактанту-α 200 мг/кг і відповідно меншою сукупною кількістю немовлят (КСШ – 0,707; 95 % ДІ: 0,434-1,151; $p = 0,164$) [32].

Дані щодо повторного введення сурфактантів були представлені в 11 дослідженнях, в яких порактант-α вводили в початковій дозі 200 мг/кг, та у 12 дослідженнях загалом. Початкове застосування порактанту-α було пов'язаним зі значно рідшим повторним введенням сурфактанту (КСШ – 0,313; 95 % ДІ: 0,187-0,522; $p < 0,0001$ і КСШ – 0,326; 95 % ДІ: 0,206-0,516; $p < 0,0001$; відповідно для 200 мг/кг і для будь-якої дози порактанту). В 11 дослідженнях також порівнювали частоту синдромів витоку повітря, оцінюючи дозу порактанту-α 200 мг/кг, і ще у 2 – 100 мг/кг. Застосування порактанту-α асоціювалось зі значно меншою частотою цього ускладнення незалежно від його дози (КСШ – 0,505; 95 % ДІ: 0,308-0,827; $p = 0,006$ і КСШ – 0,566; 95 % ДІ: 0,366-0,876; $p = 0,01$; відповідно для 200 мг/кг і для будь-якої дози порактанту). Із застосуванням порактанту-α у дозі 200 мг/кг також майже достовірно зменшувалась частота легневих кровотеч (КСШ – 0,624;

95 % ДІ: 0,388-1,004; $p=0,051$). Цей ефект ставав вірогідним після включення до аналізу всіх 11 досліджень, які представляли цей результат незалежно від дози порактанту- α (КСШ – 0,369; 95 % ДІ: 0,143-0,949; $p=0,038$) [32].

Автори мета-аналізу також довели наявність вірогідних асоціацій між гестаційним віком (ГВ) новонароджених і величиною ефекту від лікування порактантом- α щодо зменшення частоти БЛД (коефіцієнт кореляції між ГВ і шансами формування БЛД: 0,308; 95% ДІ: 0,063-0,554; $p=0,014$), а також потребою повторного введення сурфактанту (коефіцієнт кореляції: -0,311; 95% ДІ: -0,595 – (-0,028); $p=0,031$). Водночас, антенатальне застосування стероїдів і доза порактанту- α не були суттєво пов'язані з величиною ефекту використання порактанту- α щодо будь-яких інших результатів, що порівнювались [32].

Таким чином, клінічне застосування порактанту- α у дозі 200 мг/кг для лікування недоношених новонароджених з РДС забезпечує досягнення кращих короткострокових респіраторних результатів, ніж використання міжнародно ліцензованих препаратів бичачого сурфактанту в офіційно рекомендованих дозах. Дослідники пов'язують описану клінічну перевагу порактанту- α з особливостями профілю ФЛ, зокрема, наявністю їх мінорних фракцій, які можуть покращувати функцію і захищати сурфактант від катаболізму [5,32,36]; високим вмістом SP-B, який потрібен для кращої стабілізації сурфактантної плівки, її поширення на поверхні рідини-повітря, а також захисту ФЛ від гідролізу [46,47]. Можливість уведення більшої дози сурфактанту також має значення, оскільки це подовжує тривалість періоду напіврозпаду сурфактанту, меншу потребу повторного лікування і стабільніше покращення оксигенації [48,49].

Представлені вище дані переважно підтвердили висновки останнього Кокрейнівського систематичного огляду і мета-аналізу 2015 р., який порівнював ефективність порактанту- α і берактанту на підставі аналізу результатів 9 досліджень, завершених на той час [33]. Кокрейнівський мета-аналіз засвідчив також, що застосування порактанту- α порівняно з берактантом супроводжувалось достовірно меншою відсотковою кількістю випадків відкритої артеріальної протоки, яка потребувала лікування [33].

Інші складові ефективного застосування екзогенного сурфактанту природного походження

Техніка введення сурфактанту. Традиційно суспензію сурфактанту вводили у трахею через ендотрахеальну трубку, після чого короткочасно вентильовали легені вручну або за допомогою апарата ШВЛ, забезпечуючи оптимальний розподіл сурфактанту у легенях завдяки додатковим змінам положення новонародженого. Більшість немовлят під час такого уведення сурфактанту перебували на апаратній ШВЛ. У 90-х роках минулого століття клінічні випробування у Данії довели, що сурфактант можна вводити з наступною негайною екс-тубацією на назальний постійний позитивний тиск у дихальних шляхах (CPAP), уникаючи тривалої механічної ШВЛ у частини немовлят [50]. Цей метод став відомим як INSURE (ін-тубувати-увести сурфактант-екстубувати на CPAP), а мета-

аналіз 5 рандомізованих контрольованих досліджень засвідчив, що його застосування допомагає уникнути вентиляції та зменшити частоту синдромів витоку повітря та БЛД [51]. До недавнього часу INSURE вважали оптимальним методом введення сурфактанту новонародженим з РДС у стабільному стані на CPAP, а у США цей метод залишається стандартно рекомендованим і сьогодні [5,52]. Однак, у Німеччині та Австралії були розроблені і впроваджені нові методи введення сурфактанту новонародженим на CPAP, застосування яких дозволяло уникнути будь-якої вентиляції легень під позитивним тиском [53,54]. Перший з них, відомий як LISA (менш інвазивне введення сурфактанту), передбачав використання шлункового зонда малого діаметра, який вводили у трахею за допомогою прямої ларингоскопії і щипців Magill. Другий, MIST (мінімально інвазивна сурфактантна терапія), відрізнявся від LISA тим, що для введення сурфактанту використовували жорсткіший судинний катетер, маніпуляції з яким здійснювали без щипців. Пізніше була продемонстрована можливість успішного введення тонкого шлункового зонда у трахею без допомоги щипців Magill [55]. На сьогодні декілька компаній пропонують спеціальні катетери для введення сурфактанту цим методом [56]. Після введення зонда (катетера) на певну глибину у трахею ларингоскоп видаляють і протягом 1-3 хв повільно вводять сурфактант, підтримуючи самостійне дихання немовляти за допомогою CPAP і не змінюючи його положення на спині. Відразу після інстиляції сурфактанту зонд (катетер) видаляють, продовжуючи неінвазивну дихальну підтримку. Обидва методи вимагають ларингоскопії, що, на жаль зберігає їх інвазивність, однак, на відміну від INSURE, оригінально їх застосовували без седативів і знеболення, щоб максимально уникнути пригнічення самостійного дихання у дитини. Використання седативних засобів перед виконанням процедури покращує комфорт пацієнтів, але зменшує ймовірність успіху [57]. Декілька рандомізованих досліджень клінічної ефективності менш інвазивного введення сурфактанту продемонстрували лише тенденції до покращення результатів; однак, мета-аналіз усіх 4 досліджень засвідчив перевагу цього методу порівняно з INSURE щодо зменшення потреби у ШВЛ в перші 72 год життя та збільшення виживання без БЛД [52]. Існують також непрямі докази переваги цього методу лікування РДС порівняно із застосуванням лише CPAP [58]. У всіх порівняльних дослідженнях використовувався порактант- α у дозах 100-200 мг/кг і цей препарат сурфактанту на сьогодні є єдиним офіційно ліцензованим для введення цим методом. LISA широко застосовують в численних країнах і регіонах Європи, а дані німецької неонатальної мережі свідчать про значне і стійке поліпшення результатів надання допомоги найменшим новонародженим після широкого впровадження цього методу [59]. Узгоджена Європейська настанова щодо допомоги недоношеним новонародженим з РДС 2019 р. рекомендує використовувати LISA у разі потреби вводити сурфактант немовлятам з РДС, яких лікують за допомогою CPAP.

Момент застосування сурфактанту після на-

родження також є важливим. Кілька метааналізів продемонстрували, що затримка із введенням сурфактанту немовлятам з РДС негативно впливає на ефективність сурфактантної терапії [60,61], однак, найкращі результати виявляли у дітей, яких ніколи не лікували за допомогою ШВЛ. Вищу ефективність раннього застосування сурфактанту пояснювали оптимальнішим його розподілом у легенях, що містять фетальну рідину, а також відсутнім або менш значним ураженням легень, що супроводжується витоком рідини і білка у альвеолярний простір, а також порушенням функції пневмоцитів II типу [6]. Водночас, було встановлено, що застосування неінвазивних методів дихальної підтримки у значно недоношених немовлят відразу після народження, до певної міри нівелює цей ефект і може мати клінічні переваги порівняно з профілактичним введенням сурфактанту у поєднанні з традиційною ШВЛ [61]. У частини немовлят з РДС СРАР дійсно може забезпечувати самовільне відновлення функції легень упродовж 48-72 год, однак у значній кількості передчасно народжених дітей протягом цього часу СРАР стає неефективним, визначаючи не лише потребу інтубації і ШВЛ, а і гірші результати надання допомоги загалом. Обґрунтування відмови від профілактичного введення сурфактанту – це не застереження щодо застосування сурфактанту як такого, а радше намагання уникнути процедури його введення, які часто спричиняють епізоди гіпоксії та пов'язані з неконтрольованим дихальним об'ємом під час ручної вентиляції через ендотрахеальну трубку. Однак, використання менш інвазивних методів введення сурфактанту дозволяє уникнути цих ризиків робить процедуру значно безпечнішою. Відповідно до узгодженої Європейської настанови введення сурфактанту рекомендується відразу після досягнення рівня кисневої залежності з $FiO_2 \geq 30\%$ під час первинного застосування СРАР ≥ 6 см H_2O . Якщо ж значно недоношеній дитині потрібна інтубація трахеї у комплексі первинних стабілізаційних заходів, то якомога скоріше введення сурфактанту буде обґрунтованим через високий ризик розвитку РДС та наявні докази ефективності такого втручання.

Висновки

Безпрецедентні багаторічні фундаментальні, експериментальні та клінічні дослідження забезпечили клінічну доступність численних пре-

паратів екзогенного сурфактанту, використання яких на сьогодні вважається одним із стандартів неонатологічної допомоги незалежно від рівня розвитку країни. Однак, всі ці препарати є різними. Наявні сурфактанти відрізняються за фосфоліпідним та білковим складом, концентрацією фосфоліпідів, біофізичними властивостями, дозуванням, можливостями неінвазивного введення, практичністю застосування та клінічною ефективністю. Водночас, усі вони мають докази клінічної ефективності як сурфактанти. Тим не менше, порівняльні клінічні дослідження засвідчили переваги порактанту- α , який може призначатись у дозі, що забезпечує отримання більшої кількості фосфоліпідів у меншому об'ємі препарату, містить більшу кількість сурфактант-специфічних білків (насамперед, SP-B) і ліцензований для введення менш інвазивним методом. Саме на імітацію цих властивостей покладають основні надії розробники синтетичних сурфактантів третьої генерації, які вже продемонстрували свою клінічну ефективність. Усі екзогенні сурфактанти тваринного походження містять різну кількість інших компонентів, деякі з яких є біологічно активними, однак, важливість і переваги їх наявності у цих препаратах залишаються здебільшого невідомими. Інтенсивна терапія новонароджених продовжує розвиватися та вдосконалюватися. Підхід до застосування сурфактантів не є винятком. Введення сурфактанту без інтубації трахеї і ШВЛ вже стало позитивною реальністю, проте довгострокові переваги такої клінічної практики все ще потрібно довести. Продовжують досліджуватися ефективність і практичність застосування інших альтернативних методів введення сурфактанту. Запитання, чи введення доступних сьогодні та майбутніх сурфактантів з використанням нових методик буде можливим і забезпечить досягнення кращих результатів також поки що залишається відкритим. Додаткові дослідження потрібні, щоб визначити оптимальний вік дитини на момент введення сурфактанту, оскільки клінічна ефективність раннього, включаючи профілактичне, введення сурфактанту менш інвазивним методом і СРАР не порівнювались. З покращенням нашого розуміння патофізіології захворювань легень у новонароджених й інших пацієнтів, можливо, застосування специфічних препаратів сурфактантів в майбутньому буде краще відповідати потребам лікування конкретних захворювань.

Література

1. Sweet DG, Carnielli VC, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Te Pas A, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants – 2019 Update. *Neonatology*. 2019;115(4):432-50. doi: 10.1159/000499361.
2. Warren JB, Anderson JM. Core concepts: respiratory distress syndrome. *Neo Reviews* [Internet]. 2009[cited 2020 May 5];10(7):e351-61. Available from: <https://ohsu.pure.elsevier.com/en/publications/core-concepts-respiratory-distress-syndrome-2> doi: 10.1542/neo.10-7-e351.
3. Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *AMA J Dis Child*. 1959;97(5):517-23. doi: 10.1001/archpedi.1959.02070010519001.
4. Lopez-Rodriguez E, Pérez-Gil J. Structure-function relationships in pulmonary surfactant membranes: from biophysics to therapy. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1838(6):1568-85. doi: 10.1016/j.bbamem.2014.01.028.
5. Echaide M, Autilio C, Arroyo R, Perez-Gil J. Restoring pulmonary surfactant membranes and films at the respiratory surface. *Biochim Biophys Acta Biomembr*. 2017;1859(9):1725-39. doi: 10.1016/j.bbamem.2017.03.015.
6. Autilio C, Pérez-Gil J. Understanding the principle biophysics concepts of pulmonary surfactant in health and disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019;104(4):F443-F51. doi: 10.1136/archdischild-2018-315413.
7. Sardesai S, Biniwale M, Wertheimer F, Garingo A, Ramanathan R. Evolution of surfactant therapy for respiratory distress syndrome: past, present, and future. *Pediatr Res*. 2017;81(1-2):240-8. doi: 10.1038/pr.2016.203.

8. Hentschel R, Bohlin K, van Kaam A, Fuchs H, Danhaive O. Surfactant replacement therapy: from biological basis to current clinical practice. *Pediatr Res.* 2020;88(2):176-83. doi: 10.1038/s41390-020-0750-8.
9. Jobe AH. Pulmonary surfactant therapy. *N Engl J Med.* 1993;328(12):861-8. doi: 10.1056/NEJM199303253281208.
10. Wegman ME. Annual summary of vital statistics –1990. *Pediatrics.* 1991;88(6):1081-92.
11. Lee K, Khoshnood B, Wall SN, Chang Y, Hsieh HL, Singh JK. Trend in mortality from respiratory distress syndrome in the United States, 1970-1995. *J Pediatr.* 1999;134(4):434-40. doi: 10.1016/s0022-3476(99)70200-3.
12. Jobe AH, Mitchell BR, Gunkel JH. Beneficial effects of the combined use of prenatal corticosteroids and postnatal surfactant in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168(2):508-13. doi: 10.1016/0002-9378(93)90483-y.
13. Jobe AH, Ikegami M. The future of surfactant replacement therapy. *Neonatal Respiratory Diseases.* 1997;7(4):1-10.
14. Suresh GK, Soll RF. Current surfactant use in premature infants. *Clin Perinat.* 2001;28(3):671-94. doi: 10.1016/s0095-5108(05)70112-3.
15. Herting E, Kiess W, editors. *Innovations and frontiers in Neonatology.* *Pediatr Adolesc Med.* Basel: Karger; 2020;22. Sweet DG. Surfactant therapy: past, present, and future. p.133-42. doi: 10.1159/000495440.
16. Jobe A. Surfactant for respiratory distress syndrome. *NeoReviews.* 2014;15(6):e236-45. doi: 10.1542/neo.15-6-e236.
17. Cañadas O, Olmeda B, Alonso A, Pérez-Gil J. Lipid-protein and protein-protein interactions in the pulmonary surfactant system and their role in lung homeostasis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(10):3708. doi:10.3390/ijms21103708.
18. Raghavendran K, Willson D, Notter RH. Surfactant therapy for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Clin.* 2011;27(3):525-59. doi: 10.1016/j.ccc.2011.04.005.
19. Clements JA. Dependence of pressure-volume characteristics of lungs on intrinsic surface-active material. *Am J Physiol.* 1956;187:592-94.
20. Obladen M. History of surfactant up to 1980. *Biol Neonate.* 2005;87(4):308-16. doi: 10.1159/000084878.
21. Parra E, Pérez-Gil J. Composition, structure and mechanical properties define performance of pulmonary surfactant membranes and films. *Chem Phys Lipids.* 2015;185:153-75. doi: 10.1016/j.chemphyslip.2014.09.002.
22. Orgeig S, Hiemstra PS, Veldhuizen EJ, Casals C, Clark HW, Haczku A, et al. Recent advances in alveolar biology: evolution and function of alveolar proteins. *Respir Physiol Neurobiol.* 2010;173:S43-54. doi: 10.1016/j.resp.2010.04.023.
23. Olmeda B, Martinez-Calle M, Pérez-Gil J. Pulmonary surfactant metabolism in the alveolar airspace: Biogenesis, extracellular conversions, recycling. *Ann Anat.* 2017;209:78-92. doi: 10.1016/j.aanat.2016.09.008.
24. Goerke J. Pulmonary surfactant: functions and molecular composition. *Biochim Biophys Acta.* 1998;1408(2-3):79-89. doi: 10.1016/s0925-4439(98)00060-x.
25. Serrano AG, Pérez-Gil J. Protein-lipid interactions and surface activity in the pulmonary surfactant system. *Chem Phys Lipids.* 2006;141(1-2):105-18. doi: 10.1016/j.chemphyslip.2006.02.017.
26. Keating E, Zuo YY, Tadayyon SM, Petersen NO, Possmayer F, Veldhuizen RA. A modified squeeze-out mechanism for generating high surface pressures with pulmonary surfactant. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1818(5):1225-34. doi: 10.1016/j.bbamem.2011.12.007.
27. Hobi N, Giolai M, Olmeda B, Miklave P, Felder E, Walther P, et al. A small key unlocks a heavy door: the essential function of the small hydrophobic proteins SP-B and SP-C to trigger adsorption of pulmonary surfactant lamellar bodies. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1863(8):2124-34. doi: 10.1016/j.bbamcr.2016.04.028.
28. Olmeda B, Garcia-Alvarez B, Gomez MJ, Martinez-Calle M, Cruz A, Perez-Gil J. A model for the structure and mechanism of action of pulmonary surfactant protein B. *FASEB J.* 2015;29(10):4236-47. doi: 10.1096/fj.15-273458.
29. Martinez-Calle M, Prieto M, Olmeda B, Fedorov A, Loura LMS, Pérez-Gil J. Pulmonary surfactant protein SP-B nanorings induce the multilamellar organization of surfactant complexes. *Biochim Biophys Acta Biomembr [Internet].* 2020[cited 2020 Jun 12];1862(6):183216. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0005273620300420?via%3Dihub>
30. Almlen A, Stichtenoth G, Linderholm B, Haegerstrand-Bjorkman M, Robertson B, Johansson J, et al. Surfactant proteins B and C are both necessary for alveolar stability at end expiration in pre-mature rabbits with respiratory distress syndrome. *J Appl Physiol.* 2008;104(4):1101-8. doi: 10.1152/jappphysiol.00865.2007.
31. Roldan N, Perez-Gil J, Morrow MR, Garcia-Alvarez B. Divide & conquer: surfactant protein SP-C and cholesterol modulate phase segregation in lung surfactant. *Biophys J.* 2017;113(4):847-59. doi: 10.1016/j.bpj.2017.06.059.
32. Palaniyar N, Ikegami M, Korfhagen T, Whitsett J, McCormack FX. Domains of surfactant protein A that affect protein oligomerization, lipid structure and surface tension. *Comp Biochem Physiol Mol Integr Physiol.* 2001;129(1):109-27. doi: 10.1016/s1095-6433(01)00309-9.
33. Perez-Gil J. Structure of pulmonary surfactant membranes and films: the role of proteins and lipid-protein interactions. *Biochim Biophys Acta.* 2008;1778(7-8):1676-95. doi: 10.1016/j.bbamem.2008.05.003.
34. Blanco O, Pérez-Gil J. Biochemical and pharmacological differences between preparations of exogenous natural surfactant used to treat respiratory distress syndrome: role of the different components in an efficient pulmonary surfactant. *Eur J Pharmacol.* 2007;568(1-3):1-15. doi: 10.1016/j.ejphar.2007.04.035.
35. Tridente A, De Martino L, De Luca D. Porcine vs bovine surfactant therapy for preterm neonates with RDS: systematic review with biological plausibility and pragmatic meta-analysis of respiratory outcomes. *Respir Res.* 2019;20(1):28. doi: 10.1186/s12931-019-0979-0.
36. 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 [Internet].* 2015[cited 2020 May 17];12:CD010249. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010249.pub2/full>
37. Ghodrat M. Lung surfactants. *Am J Health-Syst Pharm.* 2006;63(16):1504-21. doi: 10.2146/ajhp060002.
38. Ramanathan R, Biniwale M, Sekar K, Hanna N, Golombek S, Bhatia J, et al. Synthetic surfactant CHF5633 compared with poractant alfa in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome: a multicenter, double blind, randomized, controlled clinical trial. *J Pediatr [Internet].* 2020[cited 2020 Jun 24]; S0022-3476(20)30725-3. Available from: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(20\)30725-3/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(20)30725-3/fulltext) doi: 10.1016/j.jpeds.2020.06.024.
39. Rudiger M, Tolle A, Meier W, Rustow B. Naturally derived commercial surfactants differ in composition of surfactant lipids and in surface viscosity. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2005;288(2): L379-83. doi: 10.1152/ajplung.00176.2004.
40. Tausch HW, Lu K, Ramirez-Schrempp D. Improving pulmonary surfactants. *Acta Pharmacol Sin.* 2002;23:11-5.
41. Holm BA, Wang Z, Egan EA, Notter RH. Content of dipalmitoyl phosphatidylcholine in lung surfactant: ramifications for surface activity. *Pediatr Res.* 1996;39(5):805-11. doi: 10.1203/00006450-199605000-00010.

42. Perez-Gil J, Tucker J, Simatos G, Keough KM. Interfacial adsorption of simple lipid mixtures combined with hydrophobic surfactant protein from pig lung. *Biochem Cell Biol.* 1992;70(5):332-8. doi: 10.1139/o92-051.
43. Bernardino de la Serna J, Perez-Gil J, Simonsen AC, Bagatolli LA. Cholesterol rules: direct observation of the coexistence of two fluid phases in native pulmonary surfactant membranes at physiological temperatures. *J Biol Chem [Internet].* 2004[cited 2020 Apr 29];279(39):40715-22. Available from: <https://www.jbc.org/content/279/39/40715.long>.
44. Notter RH, Wang Z, Egan EA, Holm BA. Component-specific surface and physiological activity in bovine-derived lung surfactants. *Chem Phys Lipids.* 2002;114(1):21-34. doi: 10.1016/s0009-3084(01)00197-9.
45. Bernhard W, Mottaghian J, Gebert A, Rau GA, von Der HH, Poets CF. Commercial versus native surfactants. Surface activity, molecular components, and the effect of calcium. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(4):1524-33. doi: 10.1164/ajrcm.162.4.9908104.
46. Seeger W, Grube C, Gunther A, Schmidt R. Surfactant inhibition by plasma proteins: differential sensitivity of various surfactant preparations. *Eur Respir J.* 1993;6(7):971-7.
47. Ramanathan R, Rasmussen MR, Gerstmann DR, Finer N, Sekar K, North American Study Group. A randomized, multicenter masked comparison trial of poractant alfa (Curosurf) versus beractant (Survanta) in the treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. *Am J Perinatol.* 2004;21(3):109-19. doi: 10.1055/s-2004-823779.
48. Lemyre B, Fusch C, Schmölzer GM, Bouali NR, Reddy D, Barrowman N, et al. Poractant alfa versus bovine lipid extract surfactant for infants 24+0 to 31+6 weeks gestational age: a randomized controlled trial. *PLoS One [Internet].* 2017[cited 2020 May 12];12(5):e0175922. doi: 10.1371/journal.pone.0175922.
49. Danhaive O, Chapin C, Horneman H, Cogo PE, Ballard PL. Surface film formation in vitro by infant and therapeutic surfactants: role of surfactant protein B. *Pediatr Res.* 2015;77(2):340-6. doi: 10.1038/pr.2014.176.
50. Hite RD, Grier BL, Waite BM, Veldhuizen RA, Possmayer F, Yao LJ, et al. Surfactant protein B inhibits secretory phospholipase A2 hydrolysis of surfactant phospholipids. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2012;302(2):L257-65. doi: 10.1152/ajplung.00054.2011.
51. Cogo PE, Facco M, Simonato M, Verlato G, Rondina C, Baritussio A, et al. Dosing of porcine surfactant: effect on kinetics and gas exchange in respiratory distress syndrome. *Pediatr-rics [Internet].* 2009[cited 2020 May 12];124(5): e950-7. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/124/5/e950.long>.
52. Cogo PE, Facco M, Simonato M, De Luca D, De Terlizzi F, Rizzotti U, et al. Pharmacokinetics and clinical predictors of surfactant redosing in respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2011;37(3):510-7. doi: 10.1007/s00134-010-2091-2.
53. Verder H, Albertsen P, Ebbesen F, Greisen G, Robertson B, Bertelsen A, et al. Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns of less than 30 weeks' gestation. *Pediatrics [Internet].* 1999[cited 2020 May 15];103(2):e24. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/103/2/e24.long>.
54. Stevens TP, Blennow M, Myers EH, Soll R. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2007[cited 2020 Jul 12];4:CD003063. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003063.pub3/full>
55. Barkhuff WD, Soll RF. Novel surfactant administration techniques: will they change outcome? *Neonatology.* 2019;115(4):411-22. doi: 10.1159/000497328.
56. Kribs A, Pillekamp F, Hünseler C, Vierzig A, Roth B. Early administration of surfactant in spontaneous breathing with nCPAP: feasibility and outcome in extremely premature infants (postmenstrual age \leq 27 weeks). *Paediatr Anaesth.* 2007;17(4):364-9. doi: 10.1111/j.1460-9592.2006.02126.x.
57. Dargaville PA, Aiyappan A, Cornelius A, Williams C, De Paoli AG. Preliminary evaluation of a new technique of minimally invasive surfactant therapy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;96(4):F243-8. doi: 10.1136/adc.2010.192518.
58. Kanmaz HG, Erdeve O, Canpolat FE, Mutlu B, Dilmen U. Surfactant administration via thin catheter during spontaneous breathing: randomized controlled trial. *Pediatrics [Internet].* 2013[cited 2020 May 30];131(2):e502-9. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=23359581>
59. Herting E, Härtel C, Göpel W. Less invasive surfactant administration: best practices and unanswered questions. *Curr Opin Pediatr.* 2020;32(2):228-34. doi: 10.1097/MOP.0000000000000878.
60. Dekker J, Lopriore E, van Zanten HA, Tan RN, Hooper SB, Te Pas AB. Sedation during minimal invasive surfactant therapy: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019;104(4): F378-83. doi: 10.1136/archdischild-2018-315015.
61. Isayama T, Iwami H, McDonald S, Beyene J. Association of noninvasive ventilation strategies with mortality and bronchopulmonary dysplasia among preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2016;316(6):611-24. doi: 10.1001/jama.2016.10708.
62. Herting E, Härtel C, Göpel W. Less invasive surfactant administration (LISA): chances and limitations. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019;104(6):F655-9. doi: 10.1136/archdischild-2018-316557.
63. Bahadue FL, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2012[cited 2020 May 7];11(11):CD001456. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001456.pub2/full>
64. Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2012[cited 2020 Jul 1];3:CD000510. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000510.pub2/full>
65. Wright CJ, Polin RA, Kirpalani H. Continuous positive airway pressure to prevent neonatal lung injury: how did we get here, and how do we improve? *J Pediatr.* 2016;173:17-24. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.02.059.

**ЭКЗОГЕННЫЕ СУРФАКТАНТЫ ПРИРОДНОГО
ПРОИСХОЖДЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ
РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА –
СРАВНИТЕЛЬНЫЕ СОСТАВ, БИОФИЗИЧЕСКИЕ
СВОЙСТВА И КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ**

Д.А. Добрянский

**Львовский национальный медицинский
университет имени Данила Галицкого
(г. Львов, Украина)**

Резюме. Респираторный дистресс-синдром (РДС) остается важной причиной заболеваемости и смертности недоношенных детей в Украине и мире. С момента определения сурфактантной недостаточности как основной причины этого заболевания достигнутый значительный прогресс в изучении структуры и функции легочной сурфактантной системы, а также возможностей создания и эффективного применения препаратов экзогенного сурфактанта. Безпрецедентные многолетние фундаментальные, экспериментальные и клинические исследования обеспечили клиническую доступность многочисленных препаратов экзогенного сурфактанта, использование которых на сегодня считается одним из стандартов неонатологической помощи независимо от уровня развития страны. Однако, все эти препараты разные. Несмотря на то, что все сурфактанты, лицензированные для клинической практики, достоверно снижают летальность у недоношенных новорожденных от РДС, они отличаются по фосфолипидному и белковому составу, концентрации фосфолипидов, биофизическим свойствам, дозировке, возможностями неинвазивного введения, практическому применению и клинической эффективности. Сравнительные клинические исследования показали преимущества порактанта- α , который может назначаться в дозе, обеспечивающей доставку большего количества фосфолипидов в меньшем объеме препарата, содержит большее количество сурфактант-специфических белков (прежде всего, SP-B) и лицензирован для введения менее инвазивным методом. Именно на эту специфику свойств возлагают основные надежды разработчики синтетических сурфактантов третьего поколения, которые уже продемонстрировали свою клиническую эффективность. Этот обзор представляет современные данные о структуре, составе и биофизических свойствах легочного сурфактанта, подает сравнительную характеристику наиболее употребляемых препаратов экзогенного сурфактанта животного происхождения и характеризует дополнительные предпосылки эффективного применения сурфактантной терапии.

Ключевые слова: экзогенные сурфактанты животного происхождения; свойства; клиническая эффективность; респираторный дистресс-синдром; недоношенные младенцы.

Контактна інформація:

Добрянський Дмитро Олександрович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри педіатрії №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України (м. Львів, Україна)

Контактна адреса: вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна.

Контактний телефон: +38(067)2535757.

e-mail: dmytro_d@hotmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4114-8701>

ResearcherID: S-4134-2016

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57191844155>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57191844155>

© Н.С. Вереснюк, В.І. Пирогова, А.Й. Наконечний, 2020

**EXOGENOUS SURFACTANTS OF NATURAL
ORIGIN IN THE TREATMENT OF RESPIRATORY
DISTRESS SYNDROME - COMPARATIVE
COMPOSITION, BIOPHYSICAL PROPERTIES AND
CLINICAL EFFECTIVENESS**

D.O. Dobryansky

**Danylo Halytsky Lviv
National Medical University
(Lviv, Ukraine)**

Summary. Respiratory distress syndrome (RDS) remains an important cause of morbidity and mortality in premature infants in Ukraine and around the world. Since the determination of surfactant deficiency as the main cause of this disease, significant progress has been made in studying the structure and function of the pulmonary surfactant system, as well as the possibilities of creating and effective use of exogenous surfactant preparations. Unprecedented long-term fundamental, experimental and clinical studies have ensured the clinical availability of numerous exogenous surfactant preparations, the use of which is currently considered one of the standards of neonatal care, regardless of the level of development of the country. However, all these surfactants are not alike. Although all surfactants licensed for clinical practice significantly reduce mortality in preterm infants from RDS, they differ in phospholipid and protein composition, phospholipid concentration, biophysical properties, dosage, possibilities of less invasive administration, applicability, and clinical efficacy. Comparative clinical studies have shown the benefits of poractant- α , which can be administered at a dose that provides more phospholipids in a smaller volume, contains more surfactant-specific proteins (primarily SP-B), and is licensed for administration by the less invasive method. The developers of third-generation synthetic surfactants, which have already demonstrated their clinical effectiveness, place their main hopes on the imitation of these properties. This review presents current data on the structure, composition, and biophysical properties of pulmonary surfactant, provides a comparative description of the most commonly used preparations of exogenous surfactant of animal origin, and characterizes additional prerequisites for the effective use of surfactant therapy.

Keywords: exogenous animal origin surfactants; properties; clinical effectiveness; respiratory distress syndrome; premature infants.

Contact Information:

Dmytro Dobryansky - MD, Professor, Department of Pediatrics, Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine).

Contact address: st. Pekarska, 69, Lviv, 79010, Ukraine.

Phone: +38 (067) 2535757.

e-mail: dmytro_d@hotmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4114-8701>

ResearcherID: S-4134-2016

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57191844155>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57191844155>

© N. Veresnyuk, V. Pyrohova, A. Nakonechnyi, 2020

Надійшло до редакції 15.07.2020 р.
Підписано до друку 20.08.2020 р.