

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ СУРФАКТАНТОМ «АЛЬВЕОФАКТ» РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА У НОВОРОЖДЕННЫХ (пилотное исследование)

С. А. Перепелица

НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского, Москва, Россия
107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2
Балтийский Федеральный университет им. Иммануила Канта, Калининград, Россия
236041, г. Калининград, ул. А. Невского, д. 14
Родильный дом Калининградской области № 1, Калининград, Россия
236016, г. Калининград, ул. Клиническая, д. 81

Replacement Therapy with the Surfactant Alveofact for Neonatal Respiratory Distress Syndrome: A Pilot Study

S. A. Perepelitsa

V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Moscow, Russia
25, Petrovka St., Build. 2, Moscow 107031
Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia
14, A. Nevsky St., Kaliningrad 236041
Kaliningrad Regional Maternity Hospital One, Kaliningrad, Russia
81, Klinicheskaya St., Kaliningrad 236016

Цель работы — оценка эффективности альвеофакта у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом (РДСН). **Материал и методы.** В исследование включили 5 недоношенных новорожденных. Средний гестационный возраст составил $30,2 \pm 2,3$ нед., масса тела при рождении — 1422 ± 604 г. В проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) нуждались все недоношенные новорожденные, т. к. ведущим клиническим признаком была тяжелая дыхательная недостаточность. Учитывая гестационный возраст, проведение ИВЛ с рождения, всем новорожденным на 3–5 минутах жизни эндотрахеально введен сурфактант альвеофакт. Средняя доза препарата — 50 мг/кг. **Результаты.** Пилотное исследование показало эффективность альвеофакта. После введения альвеофакта в течение первых суток жизни происходит нормализация показателей газообменной функции легких. Введение альвеофакта позволяет проводить ИВЛ с параметрами, близкими к физиологическим. **Ключевые слова:** альвеофакт, недоношенные новорожденные, респираторный дистресс-синдром, искусственная вентиляция легких.

Objective: to evaluate the efficacy of alveofact in neonatal infants with respiratory distress syndrome (RDS). **Subjects and methods.** The trial enrolled 5 premature neonatal infants. Their mean gestational age was 30.2 ± 2.3 weeks; the birth weight was 1422 ± 604 g. All the premature neonates needed mechanical ventilation (MV) because the leading clinical sign was severe respiratory failure. The surfactant alveofact was injected endotracheally in all the neonates at 3–5 minutes of life, by taking into account their gestational age and birth MV. The mean dose of the agent was 50 mg/kg. **Results.** The pilot study indicated the efficacy of alveofact. There was normalization of lung gas-exchange function parameters after alveofact injection within the first 24 hours of life. Alveofact administration allows MV with the parameters close to physiological ones. **Key words:** alveofact, premature neonatal infants, respiratory distress syndrome, mechanical ventilation.

DOI: 10.15360/1813-9779.2014.10.4.44-50

Респираторный дистресс-синдром новорожденных остается одной из актуальных проблем неонатологии [1–5]. В настоящее время в стандарт лечения респираторного дистресс-синдрома новорожденных (РДСН) включено применение препаратов экзогенных сурфактантов. В Российской Федерации разрешены к применению в неонатологии три препарата экзогенных сурфактантов: сурфактант-БЛ (Биосурф, Россия), куросурф (Poractant alfa, CHIESIPHAR-MACEUTICALS, Ltd., Италия) и альвеофакт (Lyomark Pharma, Germany) [6–9]. Куросурф и сурфактант-БЛ успешно применяются для лечения недоношенных новорожденных более 10 лет. Во многих публикациях показана эффективность

Respiratory distress syndrome of neonates remains one of the urgent problems in neonatology [1–5]. Currently, the treatment standard for the newborn or neonatal respiratory distress syndrome (NRDS) includes the use of exogenous surfactants. In the Russian Federation, the use of three exogenous surfactant products is permitted in neonatology: surfactant BL (Biosurf, Russia), Curosurf (Poractant alfa, CHIESI PHARMACEUTICALS, Ltd., Italy) and Alveofact (Lyomark Pharma, Germany) [6–9]. Curosurf and surfactant BL have been successfully used in treating premature newborns for more than 10 years now. Many publications show the efficacy of Curosurf in treating the NRDS and that of

Адрес для корреспонденции:

Перепелица Светлана Александровна
E-mail: sveta_perepeliza@mail.ru

Correspondence to:

Perepelitsa Svetlana Aleksandrovna
E-mail: sveta_perepeliza@mail.ru

курсорфа при лечении РДСН, сурфактанта-БЛ — при РДСН, меконимальной аспирации, бронхолегочной дисплазии [8, 10, 11]. Большинство специалистов применяют раннее, так называемое профилактическое, введение сурфактантов; лечебное введение препарата осуществляется в тех случаях, когда имеются клинико-рентгенологические признаки заболевания. Если доза сурфактанта БЛ стандартная, то для курсорфа она варьирует от 100 до 200 мг/кг. Европейский консенсус по лечению РДСН рекомендовал раннее введение препаратов сурфактанта при сроках <26 недель беременности, когда потребность в $\text{FiO}_2 > 0,30$, и для младенцев при сроках >26 недель, когда потребность в $\text{FiO}_2 > 0,40$ (уровень доказательности В). При применении для лечения РДСН начальной дозы порактанта-альфа (курсорфа) 200 мг/кг показатели выживаемости лучше, чем 100 мг/кг препарата порактанта-альфа или берактанта (уровень доказательности А) [12, 13].

Альвеофакт в Российской Федерации зарегистрирован и разрешен для клинического применения в 2012 году. Его получают путем лаважа легких крупного рогатого скота. Средняя молекулярная масса фосфолипидов в альвеофакте — 760 Да. Субстанцию можно суспендировать или подвергнуть везикуляции в воде путем встряхивания или с помощью ультразвукового аппарата. Препарат состоит из 90% фосфолипидов (ФЛ), 3% холестерина, 1% гидрофобных протеинов SP-B и SP-C, 0,5% свободных жирных кислот, а также триглицеридов, кальция. Фосфолипиды представлены широким спектром, на долю фосфатидилхолина приходится 80% от всех фосфолипидов, 11% в структуре ФЛ занимает фосфатидилглицерол, фосфатидилэтаноламин — 4%. Альвеофакт содержит и другие необходимые компоненты ФЛ, которые способствуют равномерному распределению сурфактанта по всей поверхности альвеол и обеспечивают их главную функцию: поддержание поверхностного натяжения на границе воздух/жидкость.

Эксперименты показали высокую стабильность альвеофакта в присутствии ингибиторов плазмы, что играет положительную роль при лечении препаратом больных с ОРДС и новорожденных с пневмониями. Важным вопросом является дозировка препарата. Было проведено контролируемое исследование для определения эффективной дозы альвеофакта у новорожденных с РДСН. Использованы две дозы: 50 мг/кг и 100 мг/кг. Значительное улучшение газообмена отмечено при введении альвеофакта в дозе 100 мг/кг. Исходя из этого в настоящее время она является начальной при лечении недоношенных новорожденных. В то же время, начальная доза 50 мг/кг показала свою эффективность, а удваивание дозы приводит к быстрому лечебному эффекту [8, 9, 14]. Рекомендуемая производителем дозировка бовактанта (альвеофакта) составляет 50 мг/кг и на сегодняшний день эта доза является стандартной. В исследовании Gortner продемонстрировано снижение частоты интерстициальной эмфиземы у недоношенных с РДСН вдвое при использовании 100 мг/кг бовактанта в

surfactant BL — to treat NRDS, meconium aspiration, and bronchopulmonary dysplasia [8, 10, 11]. Most specialists perform an early (known as prophylactic) administration of surfactants; therapeutic administration of the product is performed in cases, when there are clinical radiological signs of the subject condition. While the surfactant BL dosage is standard, the Curosurf dose varies between 100 and 200 mg/kg. In Europe the consensus in treating NRDS suggests an early administration of the surfactant if the birth occurs at <26 weeks in pregnancy with the FiO_2 demand of >0.30, and for newborns, who are born at >26 weeks of pregnancy with the FiO_2 demand of >0.40 (level of evidence B). For NRDS treatment, the survivability parameters at an initial Poractant alfa (Curosurf) dose of 200 mg/kg are better than at a dose of 100 mg/kg of the drug Proactant alfa or Beractant (level of evidence A) [12, 13].

Alveofact was registered and authorised for use in Russian Federation in clinical applications since 2012. It is obtained by lavage of bovine lungs. The average molecular mass of phospholipids in Alveofact is 760 Da. The substance can be suspended or subjected to vesiculation in water by means of agitation or with ultrasound equipment. The preparation consists of 90% of phospholipids (PhL), 3% cholesterol, 1% hydrophobic proteins SP-B and SP-C, 0.5% free fatty acids, as well as triglycerides, calcium. Phospholipids are represented in a broad spectrum; phosphatidylcholine accounts for 80% of all phospholipids, phosphatidylglycerol accounts for 11% in the structure of PhL, whereas phosphatidylethanol-amine — 4%. Alveofact contains also other indispensable components of PhL, which contribute to an even distribution of the surfactant across the entire surface of alveoli and enable their key function: maintaining the surface tension at the air/liquid interface.

Experiments have shown a high stability of Alveofact in presence of plasma inhibitors that resulted in a positive impact of the preparation on treating NRDS patients and newborns with pneumonia. The dosage of the product seems to be important. A control study was carried out to determine the effective dosage of Alveofact in newborns with the NRDS. Alveofact was employed at two doses, 50 mg/kg and 100 mg/kg. Considerable improvement of gas exchange was observed when the dose of Alveofact was 100 mg/kg. This dose is currently considered as the initial dose in treating premature newborns. At the same time, the initial dose of 50 mg/kg showed certain efficacy, whereas upon doubling the dose, a faster therapeutic effect was achieved [8, 9, 14]. The manufacturer's recommended dose for the Bovactant (Alveofact) is 50 mg/kg and this dose is considered to be the standard dose. In a study by Gortner and co-workers, the frequency of occurrence of interstitial emphysema in premature newborns with NRDS was reduced by a half if 100 mg/kg Bovactant was used, in comparison to 50 mg/kg of the drug [6, 14]. Upon performing a comparative analysis of effectiveness, to date no significant differences were found between the clinical efficacy of Curosurf and Alveofact [15].

In cases of protracted MVL or pneumonia the secondary surfactant deficit might be developed. The surfactant therapy considerably reduces mortality and respiratory

сравнении с 50 мг/кг [6, 14]. В Германии наиболее часто используются альвеофакт и курсурф. Проведение сравнительного анализа эффективности не выявило существенного различия в клинической эффективности между курсурфом и альвеофактом [15].

Вторичный дефицит сурфактанта развивается на фоне продолжительной ИВЛ, пневмонии. Терапия сурфактантом существенно снижает смертность и заболеваемость органов дыхания у недоношенных новорожденных [11].

Цель работы — оценка эффективности альвеофакта у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом (РДСН).

Материал и методы

В исследование включили 5 недоношенных новорожденных с РДСН. Средний гестационный возраст составил $30,2 \pm 2,3$ нед., средняя масса тела при рождении — 1422 ± 604 . Оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни составляла $5 \pm 1,5$ балла. В проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) нуждались все недоношенные новорожденные, т. к. ведущим клиническим признаком была тяжелая дыхательная недостаточность, обусловленная первичным дефицитом сурфактанта. Учитывая гестационный возраст, проведение ИВЛ с рождения, всем новорожденным на 3–5 минутах жизни эндотрахеально был введен сурфактант альвеофакт. Средняя доза препарата — 50 мг/кг.

Во время проведения ИВЛ у новорожденных исследовали газовый состав и уровень лактата центральной венозной крови на анализаторе Gem Premier 3000 (USA). Показатели газообмена оценивали через 1, 6–8, 12, 20 часов после введения сурфактанта.

У всех новорожденных проводили регистрацию изменений ИВЛ: режима, частоты аппаратных вдохов, концентрации кислорода в газовой смеси, максимального давления в конце вдоха, положительного давления в конце выдоха, времени вдоха. Изменение режимов и параметров ИВЛ проводили на основании анализа изменений клинического статуса ребенка, газового состава крови. Показания к изменению режима ИВЛ: нормализация газового состава и кислотно-основного состояния, лактата крови, отсутствие нарушений гемодинамики, появление самостоятельного дыхания без периодов апноэ.

Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартной программы Statistica 6 (USA). Проводился расчет средней величины (M) и стандартного отклонения (σ), выявление максимального и минимального значений признака.

Результаты и обсуждение

Во всех случаях акушерский анамнез был отягощен: беременность протекала неблагоприятно. Пациентки получали лечение, направленное на пролонгирование беременности, улучшение маточно-плацентарного кровотока. Основным методом родоразрешения — экстренное кесарево сечение по Гусакову. Отягощенный соматический анамнез матери отмечен в одном случае: беременность протекала на фоне сахарного диабета первого типа, с 30 недель наступила декомпенсация диабета и развитие тяжелой формы гестоза.

При морфологическом исследовании установлено, что плацента соответствовала сроку гестации, регистрировали сочетание хронической субкомпенсирован-

ry organ morbidity in premature newborns [11]. No studies of Alveofact in NRDS in Russia was performed so far.

Aim of the study was to initiate the evaluation of the therapeutic efficacy of Alveofact in NRDS.

Materials and methods

The study included five premature newborns with NRDS. The average gestational age was 30.2 ± 2.3 weeks, the average body mass at birth was 1422 ± 604 , Apgar scoring within the first minute after birth was 5 ± 1.5 points. All premature newborns needed MVL since severe respiratory failure was the main clinical symptom, associated with the surfactant deficiency. MVL was performed at birth in all prebature newborns receiving the surfactant Alveofact endotracheally within 3–5 minutes after birth at an average dose of 50 mg/kg.

At the time of performing MVL, the gas content and the lactate level in the central venous blood was examined with testing equipment Gem Premier 3000 (USA). The gas exchange parameters were assessed at 1, 6–8, 12, 20 hours after administering the surfactant.

In all newborns, the following MVL parameters were recorded: the mode, rate of mechanical inspirations, oxygen concentration in the gas mix, maximum pressure at the end of inspiratory phase, positive pressure at the end of expiration phase, times of inspirations. The MVL mode and parameter changes were introduced based on an analysis of the clinical status of the child and the blood gas content. Readings upon changed MVL mode: normalisation of the gas content and acid base condition, of lactate in blood, absence of haemodynamic distortions, development of independent breathing without apnoea episodes.

The statistical data processing was performed with the standard software Statistica 6 (USA). The mean value (M), standard deviation (σ) and maximum and minimum parameter values were calculated.

Results and Discussion

In all cases, the obstetric history shows aggravated progress: the pregnancy has been troublesome. Patients were receiving treatment aimed at extending their pregnancy and improving the uterine-placental blood circulation. The key method for the child birth was an emergent Gusakov's Caesarean section delivery. The aggravated medical history of mothers was identified in one case: the pregnancy was coincidental with type 1 diabetes mellitus on week 30; the decompensation of diabetes occurred and a severe form of gestational toxicosis was developed.

Following morphological examinations, it was found that the placenta has reached its gestational term, a combination of chronic subcompensated and acute placental insufficiency was found, moderate distortion of the water-salt exchange had developed resulted in oedema of decidua tissue, villous stroma, Wharton's jelly. Moderate involutive-dystrophic processes included findings of fibrin, fibrinoid, calcificates. Incomplete vascularisation of villus And dystrophic changes in foetal sac, necrosis foci, diffusive infiltration or disseminated lymphocytes in the decidua layer were defined. In two cases, there were signs of acute placental insufficiency, the vascular palsy. In all cases, the inflammation was evident by signs of serous suppurative parietal chorionitis and serous basal and parietal deciduitis.

Уровень лактата и актуального избытка оснований у новорожденных Lactate level and current base parameter excess in newborns

Indicators	Values of indicators at stages of investigation, h					
	1 st	3 rd	6 th	12 th	16 th	20 th
BEb, mmol/l	-7.4±3.5	-11.8±6.7	-6.4±2.5	-8.6±1.3	-12.3±10.6	-5.1±0.4
HCO ₃ ⁻ , mmol/l	18.4±3	15.9±5.1	18.4±1.6	16.3±1.4	15.3±5.3	18.3±2.1
Lactate, mmol/l	3.3±2	2.4±1.5	2.8±1.5	3.7±1.5	3±1.3	3±1.3

Note (примечание). Indicators — показатели; values of indicators at stages of investigation, h — значения на этапах исследования, часы; BEb — основание; Lactate — молочная кислота (лактат); mmol/l — ммоль/л; h — hour (час).

ной и острой плацентарной недостаточности, умеренные нарушения водно-солевого обмена: отек децидуальной ткани, стромы ворсин, вартонова студня. Умеренные инволютивно-дистрофические изменения: фибрин, фибриноид, кальцификаты. Слабая васкуляризация ворсин. Дистрофические изменения в плодных оболочках, очаги некроза, диффузная лейкоцитарная инфильтрация или рассеянные лимфоциты в децидуальном слое. В двух случаях выявили признаки острой плацентарной недостаточности — парез сосудов. Во всех случаях имелись признаки воспаления: серозно-гнойный париетальный хорионит, серозный базальный и париетальный децидуит.

Течение РДСН в первые сутки жизни сопровождалось глубокими нарушениями метаболизма, что было обусловлено перенесенной ante- и интранатальной гипоксией на фоне глубокой морфологической незрелости. Показатели метаболического статуса представлены в таблице. Одним из значимых показателей тяжести антенатальной и интранатальной гипоксии является лактат крови. В исследовании уровень лактата в большей степени отражал тяжесть состояния ребенка при рождении, через 1 час после рождения его показатель варьировал от 6,3 до 1,7 ммоль/л, что было обусловлено длительной внутриутробной гипоксией на фоне неблагоприятного течения беременности. В течение первых суток жизни уровень лактата превышал верхнюю границу возрастной нормы. Повышенный уровень лактата сочетался с низким уровнем бикарбоната плазмы (HCO₃⁻) и дефицитом оснований (BEb). В течение первых суток лечения BEb варьировал от -7,4 до -12,3 ммоль/л, лишь к 20 часам появилась тенденция к разрешению метаболического ацидоза. При рождении и в течение первых суток жизни сохранялся низкий уровень HCO₃⁻.

Таким образом, лактат-ацидоз является следствием тканевой гипоксии и результатом антенатального перфузионного дефицита, что усугубляет течение РДСН у недоношенных новорожденных.

Основными показателями, отражающими газообменную функцию легких, являются напряжение кислорода (pO₂) и процентное выражение оксигенированного гемоглобина по отношению к общему количеству гемоглобина крови (%SO_{2c}), позволяющие оценить оксигенацию гемоглобина (рис. 1). Исследование газового состава крови показало, что через 1 час после введения альвеофакта средняя величина pO₂ составляла 48,4±9,5 мм рт. ст., что соответствует возрастной норме,

Over the first few days after birth the NRDS coincided with major metabolic disorders, which occurred due to the transferred and intra-natal hypoxia against a backdrop of major morphological immaturity. Parameters of the metabolic status are shown in Table. One of the significant parameters of severity of antenatal and intranatal hypoxia is the blood lactate. In the study, the lactate level to a great extent represented the child's condition at birth; 1 hour after the birth its value ranged between 6.3 and 1.7 mmol/l, which was due to the protracted intrauterine hypoxia as a result of the problematic progress of pregnancy. Over the days following the birth, the lactate level exceeded the top limit of the age reference value. The elevated lactate level coincided with the low levels of plasma bicarbonate (HCO₃⁻) and base deficiency (BEb). Over the course of the first few days of treatment, the BEb parameter varied between -7.4 and -12.3 mol/l, and only by the 20th hour the tendency of enabling metabolic acidosis emerged. At birth and over the first few days after birth, the level of HCO₃⁻ remained low.

Thus, lactic acidosis is the consequence of tissue hypoxia and the result of antenatal perfusion deficit, which aggravates the NRDS in premature newborns.

The key parameter, depicting the gas exchange function of lungs is the partial oxygen pressure (pO₂) and the percentage of oxygenized haemoglobin against the total blood haemoglobin content (%SO_{2c}), enabling the assessment of oxygenation of haemoglobin (Fig. 1). The study of the blood gas content showed that 1 hour after administering Alveofact, the average value of pO₂ was 48.4±9.5 mm Hg, which corresponds to the age norm, whereas in 6–8 hours of treatment pO₂ corresponded to the lower limit of the age norm, and by the 12th hour of treatment pO₂ increased to 70 mm Hg. By the end of the first 24 hours after the birth, however, the average pO₂ value was within the limits of physiological values. One hour after administering the surfactant, the average value of % SO_{2c} corresponded to the physiological values; by the 3rd hour of treatment the transitional reduction of the parameter was recorded, and then the haemoglobin oxygen saturation was normalised.

The choice of the mode and parameters for the MVL was critical. Initially, MVL in all newborns was provided via the controlled ventilation mode (SIMV) since effective independent respiration was absent and dependence on the MVL equipment remained. The choice of parameters was based on the blood gas content

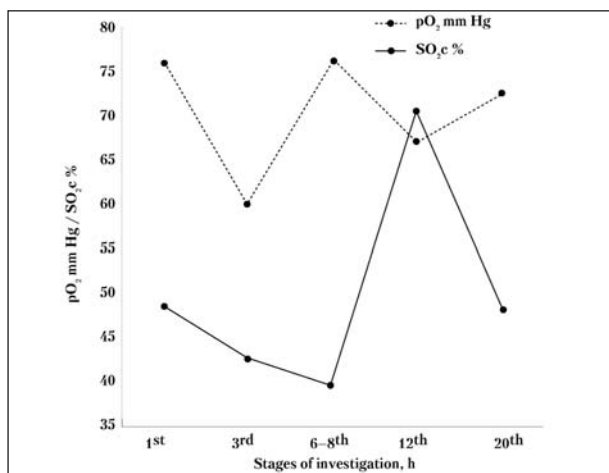


Рис. 1. Динамика уровней напряжения кислорода и насыщения гемоглобина кислородом крови.

Fig. 1. Dynamics of oxygen pressure and blood haemoglobin oxygen saturation levels.

Here and Fig. 2 (здесь и на рис. 2): stages of investigation, h — этапы исследования, часы. h — hour (час).

через 6 — 8 часов лечения pO_2 соответствовало нижней границе возрастной нормы, к 12 часам лечения произошло увеличение pO_2 до 70 мм рт. ст, к концу первых суток жизни средняя величина pO_2 находилась в пределах физиологических значений. Через час после введения сурфактанта средняя величина $\%SO_{2c}$ соответствовала физиологическим значениям, к 3-м часам проведения лечения отмечалось транзитное снижение показателя, в дальнейшем произошла нормализация насыщения гемоглобина кислородом.

Важным фактором является выбор режима и параметров ИВЛ. Исходно у всех новорожденных ИВЛ проводилась в режиме контролируемой вентиляции (SIMV), т. к. с рождения отсутствовало эффективное самостоятельное дыхание, сохранялась зависимость от аппарата ИВЛ. Выбор параметров основывался на показателях газового состава крови, клинического состояния ребенка. Изменения пикового давления вдоха (PIP), частоты дыханий (ЧДД), фракции кислорода во вдыхаемой газовой смеси (FiO_2) представлены на рис. 2. Из графиков видно, что в первые сутки проведения ИВЛ параметры вентиляции были близкими к физиологическим. Снижение ЧДД стало возможным на 2-е сутки лечения, FiO_2 — на 3-и сутки, что совпадало с нормализацией газового состава и кислотно-основного состояния крови. Показатели пикового давления вдоха, пикового давления в конце выдоха (PEEP), времени вдоха (t_{in}) были стабильными в течение всего времени проведения ИВЛ. Средняя величина PEEP составляла $4,4 \pm 0,9$ см вод. ст, t_{in} — $0,32 \pm 0,03$ сек⁻¹.

Изменения режима ИВЛ происходили по схеме: ИВЛ → вспомогательная ВЛ → эндотрахеальный CPAP → экстубация.

Течение РДСН было различным. В одном случае отмечали благоприятное течение заболевания, длительность ИВЛ составила 19 часов, хотя у ребенка имело место сочетание первичного дефицита сурфактанта и диа-

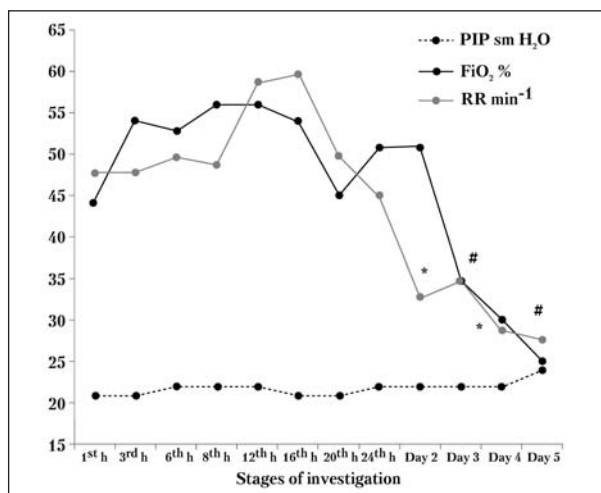


Рис. 2. Динамика пикового давления вдоха, частоты дыханий, фракции кислорода во вдыхаемой газовой смеси во время проведения ИВЛ.

Fig. 2. Dynamics of peak inspiratory pressure (PIP), respiratory rate (RR), oxygen fraction in inhaled gas mixture (FiO_2) at the time of performing MVL.

*, # — $p < 0,05$. PIP — пиковое давление вдыхаемого воздуха; RR — частота дыханий; FiO_2 — фракция кислорода во вдыхаемой смеси; MVL — искусственная вентиляция легких.

parameters and clinical condition of the child. The peak inspiratory pressure (PIP), respiratory rate (RR), oxygen fractions in the inspiratory gas mixture (FiO_2) are shown in Fig. 2. The chart demonstrates that during the first few days of MVL the ventilation parameters were close to physiological. Lowering the RR became possible on the second day of treatment, and that of FiO_2 — on the 3rd day, which corresponds to normalisation of the gas content and the acid-basic equilibrium in blood. The peak inspiratory pressure parameters, peak end-expiratory pressure (PEEP), time of inspiration (t_{in}) were stable throughout the MVL. The average PEEP value was 4.4 ± 0.9 cm Hg, t_{in} — 0.32 ± 0.03 sec⁻¹.

Changes in the MVL mode were implemented according to the scheme: MVL → auxiliary VL → endotracheal CPAP → extubation.

The duration of NRDS varied. In one case, favourable progress of the condition was observed, with MVL of 19 hours, though the child's primary surfactant deficit coincided with diabetic fetopathy. In this case, the pregnancy had progressed on the background of decompensated type 1 diabetes mellitus. In two cases, the duration of MVL continued for 126-168 hours, which was due to seizures and apnoea episodes. Upon examining the immune status in these newborns, changes were diagnosed at the cellular level of the immune system, which might contributed to the NRDS progress. One child with an extremely low body mass (760 grams) on the 3rd day after birth developed tension pneumothorax on the left side as a result of interstitial emphysema. Namely, there were other factors that affected the duration of MVL: immune system disturbances, interstitial emphysema, development of apnoea as a result of severe morphological immaturity. All newborns underwent successful extubation.

бетической фетопатии. В этом случае беременность протекала на фоне декомпенсированного сахарного диабета первого типа. В 2-х случаях длительность ИВЛ составляла 126–168 часов, что обусловлено развитием судорог и появлением периодов апноэ. При исследовании иммунного статуса у этих новорожденных выявлены изменения клеточного звена иммунитета, что влияло на течение РДСН. У одного ребенка с экстремально низкой массой тела (760 грамм) на 3-и сутки жизни развился напряженный пневмоторакс слева на фоне интерстициальной эмфиземы. Т. е. на длительность ИВЛ влияли следующие факторы: нарушение иммунного статуса, интерстициальная эмфизема, появление апноэ на фоне глубокой морфологической незрелости. Все новорожденные были успешно экстубированы.

В одном случае у глубоко недоношенного ребенка с экстремально низкой массой тела наступил летальный исход, обусловленный врожденным пороком сердца (транспозиция магистральных сосудов). Ребенок от IX беременности, IV родов. Течение беременности с 17 недель осложнилось низкой плацентацией, угрозой прерывания. Роды оперативные в 28 недель, вследствие кровотечения на фоне низко расположенной плаценты. С рождения у ребенка отмечались глубокие нарушения метаболизма: декомпенсированный метаболический ацидоз, глубокая гипоксемия, артериальная гипотония. Пренатальная диагностика врожденного порока сердца отсутствовала, что затруднило выбор лечебной тактики и повлияло на исход.

Выводы

1. Пилотное исследование показало эффективность альвеофакта в лечении РДСН.
2. После введения альвеофакта в течение первых суток жизни происходит нормализация показателей газообменной функции легких.

Литература

1. Перепелица С.А., Голубев А.М., Мороз В.В., Алексеева С.В., Мельниченко В.А. Воспалительные изменения в плаценте и бактериальная инфекция у недоношенных новорожденных с дыхательной недостаточностью. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (3): 19–24.
2. Перепелица С.А., Голубев А.М., Мороз В.В. Респираторный дистресс-синдром новорожденных: ранняя диагностика, профилактика и лечение. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 95–102.
3. Перепелица С.А., Голубев А.М., Мороз В.В., Алексеева С.В. Причины острой интранатальной и постнатальной гипоксии у новорожденных. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (6): 17–22.
4. Пересторонина М.В., Корпачёва О.В., Пальянов С.В., Николаев С.В. Проблемы оценки кислородного статуса у новорожденных с экстремально низкой массой тела. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (5): 77–81.
5. Перепелица С.А., Алексеева С.В., Сергунова В.А., Гудкова О.Е. Наноструктура мембран эритроцитов недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (6): 11–23.
6. Володин Н.Н. (ред.). Ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. Методические рекомендации. М.; 2014: 72.
7. Розенберг О.А. Легочный сурфактант и его применение при заболевании легких. *Общая реаниматология*. 2007; 3 (1): 66–77.
8. Мороз В.В., Голубев А.М., Перепелица С.А. Респираторный дистресс-синдром новорожденных. Патогенез, диагностика, клиника, лечение. Саарбрюкен: Palmarium Academic Publishing; 2014: 127.
9. Альвеофакт. Натуральный сурфактант. LyomarkPharma; 2012: 96.

In one case, a significantly premature child with an extremely low body mass suffered a lethal outcome due to a congenital cardiac defect (transposition of major vessels). A child was from the ninth pregnancy, forth birth. This pregnancy became aggravated on the 17th week due to poor placentation and threats of interruption. Birth by a surgery was performed on week 28 as a consequence of bleeding due to the low position of the placenta. From birth, the child experienced significant metabolic disruptions, decompensated metabolic acidosis, significant hypoxemia, arterial hypotonia. Prenatal diagnostics of the congenital cardiac defect was absent, which encumbered the choice of relevant treatment strategy and hence affected the outcome.

Conclusion

1. The pilot study showed the efficacy of Alveofact in treating NRDS.
2. After administering the Alveofact within the first few days after birth, gas exchange functions of lungs are normalized.
3. Administration of Alveofact enables performing MVL with parameters that are similar to the physiological values.
4. The duration of MVL is affected by several other factors: antenatal perfusion deficit and lactic acidosis, interstitial emphysema, development of apnoea episodes due to considerable prematurity.

3. Введение альвеофакта позволяет проводить ИВЛ с параметрами, близкими к физиологическим.
4. На длительность ИВЛ влияют следующие факторы: антенатальный перфузионный дефицит и лактат-ацидоз, интерстициальная эмфизема, появление периодов апноэ на фоне глубокой недоношенности.

References

1. Perepelitsa S.A., Golubev A.M., Moroz V.V., Alekseyeva S.V., Melnichenko V.A. Vospalitelnye izmeneniya v platsente i bakterialnaya infektsiya u nedonoshennykh novorozhdennykh s dykhatelnoi nedostatochnostyu. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Placental inflammatory changes and bacterial infection in premature neonates with respiratory failure. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (3): 18–24. [In Russ.]
2. Perepelitsa S.A., Golubev A.M., Moroz V.V. Respiratornyi distress-sindrom novorozhdennykh: rannaya diagnostika, profilaktika i lechenie. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Neonatal respiratory distress syndrome: early diagnosis, prevention, and treatment. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (4): 95–102. [In Russ.]
3. Perepelitsa S.A., Golubev A.M., Moroz V.V., Alekseyeva S.V. Prichiny ostroi intranatalnoi i postnatalnoi gipoksii u novorozhdennykh. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Causes of acute intranatal and postnatal hypoxia in neonatal infants. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (6): 17–22. [In Russ.]
4. Perestoronina M.V., Korpacheva O.V., Palyanov S.V., Nikolaev S.V. Problemy otsenki kislorodnogo statusa u novorozhdennykh s ekstremalno nizkoi massoi tela. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Problems in the evaluation of oxygen status in extremely low birth weight neonates. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (5): 77–81. [In Russ.]
5. Perepelitsa S.A., Alekseyeva S.V., Sergunova V.A., Gudkova O.E. Nanostruktura membran eritrotsitov nedonoshennykh novorozhdennykh s respiratornym distress-sindromom. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Nanostructure of red blood cell membranes in premature neonates with respiratory distress syndrome. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (6): 11–23. [In Russ.]

Critical conditions in obstetrics and neonatology

10. Виноградова И.В., Никифорова Г.И. Применение сурфактанта БЛ у новорожденных с синдромом аспирации мекония. *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*. 2011; 56 (4): 15–19.
11. Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н., Бабак О.А., Левадная А.В. Использование экзогенного сурфактанта у недоношенных детей при бронхолегочной дисплазии. *Вестн. Рос. Гос. мед. университета*. 2010; 2: 41–46.
12. Singh N., Hawley K.L., Viswanathan K. Efficacy of porcine versus bovine surfactants for preterm newborns with respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2011; 128 (6): e1588–e1595. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2011-1395>. PMID: 22123870
13. Sweet D.G., Carnielli V., Greisen G., Hallman M., Ozek E., Plavka R., Saugstad O.D., Simeoni U., Speer C.P., Vento M., Halliday H.L.; European Association of Perinatal Medicine. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants – 2013 update. *Neonatology*. 2013; 103 (4): 353–368. <http://dx.doi.org/10.1159/000349928>. PMID: 23736015
14. Gortner L., Wauer R.R., Hammer H., Stock G.J., Heitmann F., Reiter H.L., Kühl P.G., Möller J.C., Friedrich H.J., Reiss I., Hentschel R., Jorch G., Hieronimi G., Kuhls E. Early versus late surfactant treatment in preterm infants of 27 to 32 weeks' gestational age: a multicenter controlled clinical trial. *Pediatrics*. 1998; 102 (5): 1153–1160. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.102.5.1153>. PMID: 9794948
15. Proquitt H., Dushe T., Hammer H., Rüdiger M., Schmalisch G., Wauer R. R. Observational study to compare the clinical efficacy of the natural surfactants Alveofact and Curosurf in the treatment of respiratory distress syndrome in premature infants. *Respir. Med.* 2007; 101 (1): 169–176. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2006.03.033>. PMID: 16698258
16. Polin R.A., Carlo W.A.; Committee on Fetus and Newborn; American Academy of Pediatrics. Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. *Pediatrics*. 2014; 133 (1): 156–163. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2013-3443>. PMID: 24379227
6. Volodin N.N. (ed.). Vedenie novorozhdennykh s respiratornym distress sindromom. Metodicheskie rekomendatsii. [Management of neonatal respiratory distress syndrome. Guidelines]. Moscow; 2014: 72. [In Russ.]
7. Rosenberg O.A. Legochnyi surfaktant i ego primeneniye pri zabolevanii legkikh. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Lung surfactant and its use in lung diseases. *General Reanimatology*]. 2007; 3 (1): 66–77. [In Russ.]
8. Moroz V.V., Golubev A.M., Perepelitsa S.A. Respiratornyi distress-sindrom novorozhdennykh. Patogenez, diagnostika, klinika, lechenie. [Neonatal respiratory distress syndrome: Pathogenesis, diagnosis, clinical presentation, treatment]. Saarbrücken: Palmarium Academic Publishing; 2014: 127. [In Russ.]
9. Alveofakt. Naturalnyi surfaktant. [Alveofact. A natural surfactant]. LyomarkPharma; 2012: 96. [In Russ.]
10. Vinogradova I.V., Nikiforova G.I. Primeneniye surfaktanta BL u novorozhdennykh s sindromom aspiratsii mekoniya. [Use of the surfactant BL in neonatal infants with meconium aspiration syndrome]. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* 2011; 4: 15–19. [In Russ.]
11. Volodin N.N., Degtyarev D.N., Babak O.A., Levadnaya A.V. Ispolzovanie ekzogenogo surfaktanta u nedonoshennykh detei pri bronkholegichnoi displazii. [Use of exogenous surfactant in premature infants with bronchopulmonary dysplasia]. *Vestnik Rossiiskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta*. 2010; 2: 41–46. [In Russ.]
12. Singh N., Hawley K.L., Viswanathan K. Efficacy of porcine versus bovine surfactants for preterm newborns with respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2011; 128 (6): e1588–e1595. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2011-1395>. PMID: 22123870
13. Sweet D.G., Carnielli V., Greisen G., Hallman M., Ozek E., Plavka R., Saugstad O.D., Simeoni U., Speer C.P., Vento M., Halliday H.L.; European Association of Perinatal Medicine. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants – 2013 update. *Neonatology*. 2013; 103 (4): 353–368. <http://dx.doi.org/10.1159/000349928>. PMID: 23736015
14. Gortner L., Wauer R.R., Hammer H., Stock G.J., Heitmann F., Reiter H.L., Kühl P.G., Möller J.C., Friedrich H.J., Reiss I., Hentschel R., Jorch G., Hieronimi G., Kuhls E. Early versus late surfactant treatment in preterm infants of 27 to 32 weeks' gestational age: a multicenter controlled clinical trial. *Pediatrics*. 1998; 102 (5): 1153–1160. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.102.5.1153>. PMID: 9794948
15. Proquitt H., Dushe T., Hammer H., Rüdiger M., Schmalisch G., Wauer R. R. Observational study to compare the clinical efficacy of the natural surfactants Alveofact and Curosurf in the treatment of respiratory distress syndrome in premature infants. *Respir. Med.* 2007; 101 (1): 169–176. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2006.03.033>. PMID: 16698258
16. Polin R.A., Carlo W.A.; Committee on Fetus and Newborn; American Academy of Pediatrics. Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. *Pediatrics*. 2014; 133 (1): 156–163. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2013-3443>. PMID: 24379227

Поступила 30.11.2013

Submitted 30.11.2013