

## ИНГАЛЯЦИОННАЯ СУРФАКТАНТ-ТЕРАПИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ

С. А. Перепелица<sup>1,2</sup>, А. А. Лучина<sup>3</sup>

<sup>1</sup> НИИ Общей реаниматологии им. В. А. Неговского, Москва, Россия  
107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

<sup>2</sup> Балтийский Федеральный университет им. Иммануила Канта, Калининград, Россия  
236041 г. Калининград, ул. А.Невского, 14

<sup>3</sup> Родильный дом Калининградской области №1, Калининград, Россия  
236016 г. Калининград, ул. Клиническая, д. 81

### Inhaled Surfactant Therapy in Newborns in Artificial Lung Ventilation

S. A. Perepelitsa<sup>1,2</sup>, A. A. Luchina<sup>3</sup>

<sup>1</sup> V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia  
25, Petrovka St., Build. 2, Moscow 107031

<sup>2</sup> Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia  
14, A. Nevsky St., Kaliningrad 236041

<sup>3</sup> Kaliningrad Regional Maternity Hospital One, Kaliningrad, Russia  
81, Klinicheskaya St., Kaliningrad 236016

**Цель работы:** оценка эффективности ингаляционной сурфактант-терапии у новорожденных с дыхательной недостаточностью. **Материал и методы.** В исследование включено 13 недоношенных новорожденных с гестационным возрастом  $31,8 \pm 2,8$  нед., массой тела при рождении —  $1825 \pm 600,9$  г. Оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни составляла  $4,3 \pm 1,4$  балла. При рождении в проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) нуждались все новорожденные, т.к. ведущим симптомом была дыхательная недостаточность, обусловленная острой интранатальной гипоксией, неонатальной аспирацией околоплодными водами, респираторным дистресс-синдромом и церебральной ишемией. Новорожденным с РДСН на 3–5 минутах жизни вводился курсурф в дозе  $174,7 \pm 21$  мг/кг. У всех детей, включенных в исследование, отмечалось тяжелое течение заболевания, длительное проведение ИВЛ. После стабилизации состояния, для сокращения продолжительности ИВЛ новорожденным в комплексной терапии проводилась ингаляция сурфактанта-БЛ. Доза препарата составляла 75 мг. **Результаты.** После ингаляции препарата сурфактант-БЛ у 69,2% новорожденных восстановилось эффективное самостоятельное дыхание, проведена успешная экстубация. Медиана продолжительности ИВЛ после проведения ингаляции сурфактанта БЛ составила 22 часа (4–68 часов). Случаев повторной интубации после проведения ингаляционной терапии не было. После ингаляции сурфактанта-БЛ на ИВЛ в режиме контроля оставалось 30,8% (4) пациентов, из них 3-м детям проводилась высокочастотная ИВЛ. У них проведение ингаляции сурфактанта-БЛ позволило изменить режим респираторной поддержки и снизить параметры ИВЛ. **Ключевые слова:** новорожденные, ингаляция сурфактанта, неонатальная аспирация, врожденная пневмония.

**Objective:** to evaluate the efficiency of inhaled surfactant therapy in neonatal infants with respiratory failure. **Subjects and methods.** The trial enrolled 13 premature neonatal infants; their mean gestational age was  $31.8 \pm 2.8$  weeks and the birth weight was  $1825 \pm 600.9$  g. They had a one-minute Apgar score of  $4.3 \pm 1.4$ . All the neonates needed mechanical ventilation (MV) at birth because the leading clinical sign was respiratory failure caused by acute intranatal hypoxia, neonatal amniotic fluid aspiration, respiratory distress syndrome (RDS), and cerebral ischemia. Curosurf was injected in a dose of  $174.7 \pm 21$  mg/kg in the infants with neonatal RDS at 3-5 minutes of life. All the babies included in the study were noted to have severe disease and prolonged MV. After stabilization of their status, the neonates received combination therapy involving surfactant-BL inhalation to reduce the duration of MV. The dose of the agent was 75 mg. **Results.** After surfactant-BL inhalation, effective spontaneous respiration occurred in 69.2% of the newborn infants; successful extubation was carried out. The median duration of MV after surfactant BL inhalation was 22 hours (4–68 hours). There were no reintubated cases after inhalation therapy. Following surfactant-BL inhalation, 4 (30.8%) patients remained to be on MV as a control regimen; 3 of them had high-frequency MV. Surfactant-BL inhalation made it possible to change the respiratory support regimen and to reduce MV parameters in these babies. **Key words:** neonatal infants, surfactant inhalation, neonatal aspiration, congenital pneumonia.

DOI:10.15360/1813-9779-2014-5-44-51

Адрес для корреспонденции:

Перепелица Светлана Александровна  
E-mail: sveta\_perepeliza@mail.ru

Correspondence to:

Perepelitsa Svetlana Aleksandrovna  
E-mail: sveta\_perepeliza@mail.ru

Благодаря внедрению современных методов лечения в последние годы достигнуты значительные результаты в лечении врожденных заболеваний легких у новорожденных. Однако, согласно данным Росстата, наиболее частой причиной неонатальной смертности являются дыхательные нарушения — 37,2%, из них, на долю респираторного дистресс-синдрома (РДСН) приходится 57% [1–4]. В группу дыхательных нарушений входит и врожденная пневмония, которая занимает второе место среди всех причин смерти у новорожденных (8,8%). Особое внимание уделяется недоношенным новорожденным, т.к. у этого контингента пациентов постнатальная адаптация на фоне морфологической и функциональной незрелости часто осложняется дыхательной недостаточностью различного генеза. Недоношенные новорожденные формируют основную часть неонатальной смертности и инвалидности [5, 6]. Лечение заболеваний легких у новорожденных остается приоритетной задачей. Применение препаратов экзогенного сурфактанта является важным компонентом в терапии РДСН у недоношенных новорожденных, что способствует благоприятному течению заболевания, снижению смертности [7–10].

Врожденная, пневмония, неонатальная аспирация, высокие концентрации кислорода во вдыхаемой газовой смеси являются прямыми повреждающими факторами, способствующими развитию у новорожденных острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). В основе патогенеза ОРДС лежит повреждение эндотелия микроциркуляторного русла легких, альвеолярного эпителия, базальных мембран эндогенными и экзогенными факторами агрессии [11]. Бактериальная пневмония у доношенных и недоношенных новорожденных может привести к проблемам с функционированием легочного сурфактанта, что усугубляет течение заболевания [12].

Основным методом лечения дыхательной недостаточности (ДН) остается проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ), которая, может приводить к повреждению эндогенного сурфактанта [11, 13]. Альтернативным методом лечения новорожденных с дыхательной недостаточностью является применение экзогенных сурфактантов, которые могут уменьшать воспаление, ингибируя секрецию различных клеточных продуктов, таких как интерлейкины IL-1, IL-6 и фактор некроза опухоли (TNF). Терапия сурфактантом детей с синдромом аспирации мекония помогает уменьшить тяжесть поражения дыхательных путей, снизить количество детей с прогрессирующей дыхательной недостаточностью, нуждающихся в проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации [13]. Обладая антимикробными и иммуномодулирующими свойствами, препараты экзогенного сурфактанта могут оказаться весьма эффективными в процессе лечения многих заболеваний легких, в том числе неонатальной аспирации мекония, бронхолегочной дисплазии, вентилятор-ассоциированной пневмонии [13–17].

Significant results in therapy of congenital respiratory diseases have been achieved in recent years due to advanced methods of treatment. However, according to Russian Statistics Committee, respiratory disorders remain the most common cause of neonatal mortality (37,2%), 57% of are due to respiratory distress syndrome (RDS) [1–4]. The group of respiratory disorders also include congenital pneumonia, which is the second cause of death in neonates (8,8%). The premature infants are given special attention, because the postnatal adaptation in this group of patients commonly represents a base for morphological and functional immaturity and frequently is complicated by RDS of various etiology. Premature infants contribute most to the neonatal mortality and disability [5, 6]. Treatment of lung diseases is considering as a priority in these newborns. The use of exogenous surfactant is a contemporary challenge in the treatment of RDS in premature newborns, which contributes to favorable course of the disease and reduces mortality [7–10].

Congenital pneumonia, neonatal aspiration, high concentration of oxygen in the inhaled gas mixture are direct damaging factors, which can cause the development of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in newborns. The damage of endothelium of lung microvessels, alveolar epithelium and basal membranes by endogenous and exogenous aggressive factors represent the main causes of ARDS pathogenesis [11]. Bacterial pneumonia in full-term and preterm newborns may cause problems in lung surfactant function exacerbating the disease [12].

The main method of respiratory failure treatment include the mechanical lung ventilation (MLV), which can cause damage to the endogenous surfactant [11, 13]. An alternative method of treatment of neonates with respiratory failure is the use of exogenous surfactants pable to reduce the inflammation by inhibiting the secretion of a variety of proinflammatory cytokines interleukins IL-1, IL-6 and tumor necrosis factor (TNF). Surfactant therapy in newborns with meconium aspiration reduces the severity of the respiratory system damage and the number of children with progressive respiratory insufficiency requiring the extracorporeal membrane oxygenation [13]. Exogeneous surfactant drugs with antibacterial and immunomodulating properties can be very effective in the treatment of numerous lung diseases, including neonatal meconium aspiration, bronchopulmonary dysplasia, ventilator-associated pneumonia [13–17].

Bronchopulmonary dysplasia is the main cause of chronic pulmonary insufficiency in premature infants. The use of Surfactant-BL in premature infants more than two weeks old in the Department of reanimation and intensive care helps to promote the extubation of the neonates. The drug also affects the degree of oxygenation improving parameters of breathing: the extensibility of the lung tissue, lung resistance and the volume of breath [18].

The aim of the research was the estimation of the effectiveness of inhaled surfactant therapy in newborns with respiratory failure.

## Critical conditions in obstetrics and neonatology

Бронхолегочная дисплазия является ведущей причиной хронической легочной недостаточности у недоношенных детей. Применение препарата Сурфактант-BL у недоношенных детей старше двух недель жизни, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии, ускоряет сроки экстубации детей, препарат также положительно влияет на степень кислородозависимости, улучшая показатели механики дыхания: растяжимость легочной ткани, резистентность легких и объем вдоха [18].

Цель работы — оценка эффективности ингаляционной сурфактант-терапии у новорожденных с дыхательной недостаточностью.

### Материал и методы

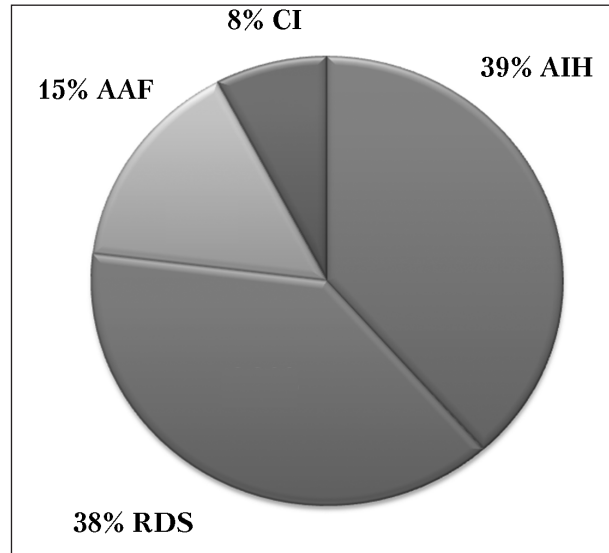
В исследование включено 13 недоношенных новорожденных с гестационным возрастом  $31,8 \pm 2,8$  нед., массой тела при рождении  $1825 \pm 600,9$  г. У большинства новорожденных (69,2%) были светлые околоплодные воды, у остальных детей (30,8%) — окрашены кровью вследствие отслойки плаценты. Преваляровал мужской пол.

Неблагоприятное течение беременности отмечено у 84,6% пациенток. Имели место угроза прерывания беременности, гестоз второй половины, предлежание плаценты. Причины преждевременных родов: в 38,5% случаев произошла отслойка плаценты, кровотечение; 38,5% — преждевременное излитие околоплодных вод. В 53,8% случаев выполнено экстренное кесарево сечение по Гусакову.

Оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни составляла  $4,3 \pm 1,4$  балла. При рождении в проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) нуждались все новорожденные, т. к. ведущим симптомом была дыхательная недостаточность, обусловленная острой интранатальной гипоксией (ОИГ), неонатальной аспирацией околоплодными водами (НАОВ), респираторным дистресс-синдромом (РДСН) и церебральной ишемией (ЦИ) (рисунок). Новорожденным с высоким риском развития РДСН на 3–5 минутах жизни вводился курсурф в дозе  $174,7 \pm 21$  мг/кг.

У всех детей, включенных в исследование, отмечалось тяжелое течение заболевания, длительное проведение ИВЛ, у 3-х (23%) новорожденных проводилась высокочастотная искусственная вентиляция легких (ВЧ ИВЛ). Течение заболеваний осложнилось геморрагическим синдромом, нарушением центральной гемодинамики, острой почечной недостаточностью в стадии олигурии. Структура осложнений представлена в таблице 1.

После стабилизации состояния, для сокращения продолжительности ИВЛ новорожденным в комплексной терапии проводилась ингаляция сурфактанта БЛ. Доза препарата составляла 75 мг.



**Причины дыхательной недостаточности у новорожденных. The reasons of respiratory insufficiency in newborns.**

**Notes (примечание).** AIH — acute intranatal hypoxia (острая интранатальная гипоксия); RDS — respiratory distress syndrome (респираторный дистресс синдром); AAF — aspiration of amniotic fluid (аспирация околоплодными водами); CI — cerebral ischemia (церебральная ишемия).

### Materials and methods

The study included 13 newborns at a gestational age of  $31,8 \pm 2,8$  weeks and body weight of  $1825 \pm 600,9$  g. In most of cases (69,2%) the amniotic fluid was transparent. In other cases (30,8%) it was stained with blood as a result of placental abruption. Male gender prevailed.

Pregnancy with complications were observed in 84.6% of patients. There was a threat of miscarriage, gestosis of second half of pregnancy and placenta previa. The causes of preterm birth included the detachment of the placenta and bleeding (38.5%), the premature pouring out of amniotic fluid (38.5%). Gusakov's emergency cesarean cessation was performed in 53.8% of cases. The first minute of life Apgar Scale score was  $4.3 \pm 1.4$  points. All the newborns needed MLV at birth because of the respiratory failure due to acute intranatal hypoxia (AIH), neonatal aspiration of amniotic fluid (NAAF), RDS and cerebral ischemia (CI) (Figure). The newborns at a high risk of RDS were given Curosurf at a dose of  $174,7 \pm 21$  mg/kg, 3-5 minutes after the birth.

Severe course of the disease and long MVL were observed in all the newborns under the study; High-frequency (HF) MVL was performed in three newborns (23%). The disease was complicated by hemorrhagic syndrome, a violation of central hemodynamic,

**Таблица 1. Структура осложнений у недоношенных новорожденных.**

**Table 1. The structure of complications in premature newborns.**

Complications	The value of the indices, %
Seizures, brain swallowing	15.4
Hemorrhagic syndrome	15.4
Circulation disturbances of stages 2B and 3	30.8
Acute renal insufficiency	15.4
Severe anemia	15.4

**Note (примечание).** Complications — осложнения; The value of the indices — значение показателей; Seizures, brain swallowing — судорожный синдром, отек головного мозга; Hemorrhagic syndrome — геморрагический синдром; Circulation disturbances of 2B and 3 stages — нарушение кровообращения 2B и 3 степени; Acute renal insufficiency — острая почечная недостаточность; Severe anemia — анемия тяжелой степени.

**Методика введения сурфактанта-БЛ.** Методика отсроченной заместительной терапии сурфактантом-БЛ для профилактики БЛД новорожденным с пролонгированной ИВЛ (более 1 недели) была разработана Антоновым А. Г. и Рындиным А. Ю. [19]. Препарат разводился 5 мл физиологического раствора хлорида натрия, подогретого до 37°C. Полученную эмульсию набирали в шприц и переносили в камеру небулайзера. Ингалятор располагали в дыхательном контуре на линии вдоха. Во время проведения ингаляции использовался режим контролируемой вентиляции с индивидуальным подбором оптимальных параметров для ребенка. Время ингаляции — 15 минут.

**В работе использовались следующие методы:**

1. Во время проведения ИВЛ исследовали газовый состав и уровень лактата центральной венозной крови на анализаторе Gem Premier 3000 (USA).
2. Определение количества холестерина и триглицеридов в центральной венозной крови новорожденных в первые часы постнатальной жизни.
3. Регистрация 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.
4. Гистологическое исследование плаценты. Морфологические данные сопоставляли с гестационным возрастом, состоянием детей при рождении, клиническими симптомами заболевания.
5. Ингаляционную терапию проводили через небулайзер Aeroneb Pro (Aerogen Ltd, Ирландия). Генератор аэрозоля представляет собой пластинку, в рабочей области которой расположено более 1000 микроскопических отверстий специальной формы, работающих как микропомпы. Генерация капли аэрозоля происходит под действием вибрации пластинки с частотой 128 кГц. Размер капель является оптимальным для доставки лекарства в легкие (среднемассовый диаметр составляет 2,1 мкм). Суспензия не разрушается при распылении. Температура препарата не изменяется в процессе работы аппарата.
6. Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартной программы Statistica 6 (USA). Отличия считали достоверными при уровне статистической значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Течение РДСН характеризовалось нарушениями газообменной функции легких и метаболизма. В первые часы постнатальной жизни выявлены повышение уровня лактата до  $4,2 \pm 3,3$  моль/л, субкомпенсированный метаболический ацидоз:  $BEb = -5,3 \pm 5,1$  моль/л. К концу первых суток произошло снижение  $pO_2$  до  $46 \pm 12$  мм рт. ст., уровень лактата сохранялся повышенным до  $3,9 \pm 2,2$  моль/л,  $BEb$  увеличился до  $-9 \pm 5,6$  моль/л, нормализация показателей проходила медленно. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки у двух новорожденных выявлено диффузное снижение прозрачности легочных полей, воздушная бронхограмма, границы сердца не различимы, «белые легкие»; у одного ребенка в средне-внутренних зонах обеих легких отмечалось снижение прозрачности легочных полей, усиление легочного рисунка. В остальных случаях на рентгенограмме изменений не выявлено. Всем новорожденным проводилась ИВЛ в режиме контролируемой вентиляции с

and/or acute renal insufficiency in the phase of oliguria. The structure of complications is presented in table 1.

After the condition of the infants became stable, the inhalation of surfactant BL as a part of complex therapy was performed in order to reduce the duration of MVL. The dose of surfactant BL was 75 mg.

**The method of surfactant-BL administration.**

The method of deferred replacement with Surfactant-BL to prevent broncho-pulmonar dysplasia in newborns with prolonged MVL (one week and longer) was developed by Antonov A. G. and Ryndiny A. Yu. [19]. The drug was dissolved in 5 ml of saline, warmed up to 37°C. The resulted emulsion was transferred to a syringe and injected into the chamber of the nebulizer. The inhaler was placed in the respiratory circuit in the line of breath. The mode of controlled ventilation with individual selection of optimal parameters for the infants was employed during the inhalation. The duration of the inhalation was 15 minutes.

**The following methods were employed in the study:**

1. The lactate level and gas composition of central venous blood were monitored using the analyzer Gem Premier 3000 (USA).
2. Cholesterol and triglycerides were determined in central venous blood of newborns within the first hours of postnatal life.
3. The changes of listed MVL parameters were monitored: the mode, the frequency of inhalations, the concentration of oxygen in the gas mixture, the maximum pressure at the end of inhalation, the positive pressure at the end of expiration, the time of breathing. The MVL modes and parameters were changed based on the analysis of newborn's clinical status and gas composition of the blood.
4. Histological examination of the placenta was performed and morphological data were compared with the one typical for the gestational age, the condition of the children at birth and clinical symptoms of the disease.
5. Inhalation therapy was employed using the nebulizer Aeroneb Pro (Aerogen Ltd, Ireland). The aerosol generator represents a plate with more than 1000 microscopic holes of special form over its working surface. The holes work like micropumps. The formation of aerosol droplets occurs due to vibration of the plate at a frequency of 128 kHz. The size of the droplets is optimal for the drug delivery into the lungs (the mean diameter is 2,1 mm). The suspension is not destroyed when spraying. The temperature of the product remains the same during the process.
6. Statistical processing of data was carried out using standard programs Statistica 6 (USA). The differences were considered as significant at  $P < 0.05$ .

## Results and Discussion

RDS was characterized by impaired gas exchange function of lungs and metabolism. Increased levels of lactate (up to  $4.2 \pm 3.3$  mol/l) and subcompensated metabolic acidosis ( $BEb = -5.3 \pm 5.1$  mol/L) were observed within the first hours of postnatal life. At the end of the first day of life  $pO_2$  decreased to  $46 \pm 12$  mm Hg, the lactate level remained increased to  $3.9 \pm 2.2$  mol/l,  $BEb$  increased up to  $9 \pm 5.6$  mol/l, normalization of the parameters were occurring slowly. The diffuse decrease of lung field transparency, air bronchogram, «white lungs» were observed on an x-ray of the chest of two newborns, the heart borders were indistinguishable. One newborn exhibited decreased transparency of the lung fields in the medium inner areas of both lungs and strengthening of pulmonary pattern. In other cases chest x-ray changes were not revealed. MVL in the mode «intensive» was performed in all newborns. HF MVL ventilation and inotropic support with dopamine (dose 5–7,5 mcg/kg/min) was performed in two children.

## Critical conditions in obstetrics and neonatology

**Таблица 2. Длительность проведения ИВЛ у новорожденных.**  
**Table 2. Duration (M±SP) of mechanical lung ventilation (MVL) in newborns.**

Groups	Duration of MVL, hours
Respiratory distress syndrome	129±46.7
Acute hypoxia and cerebral ischemia	130±70.5
Neonatal aspiration of amniotic fluid	78±42.4

**Note (примечание).** Groups — исследуемые группы; Duration of MVL, hours — длительность ИВЛ, час; Respiratory distress syndrome — респираторный дистресс синдром; Acute hypoxia and cerebral ischemia — острая гипоксия и церебральная ишемия; Neonatal aspiration of amniotic fluid — неонатальная аспирация околоплодными водами.

«жесткими» параметрами. У двух детей проводилась высокочастотная вентиляция легких и инотропная поддержка дофамином в дозе 5–7,5 мкг/кг/мин.

Острая интранатальная гипоксия тяжелой степени и церебральная ишемия сопровождалась развитием полиорганной недостаточности и нарушениями метаболизма. В первые часы после рождения отсутствовало эффективное самостоятельное дыхание, уровень лактата составлял 5,4±2,6 ммоль/л, BE=-6,9±2,9 ммоль/л. Проводилась ИВЛ в режиме контролируемой вентиляции. У 2-х детей проводилась высокочастотная вентиляция легких и инотропная поддержка дофамином в дозе 5–7,5 мкг/кг/мин. Двое новорожденных были экстубированы через 48–70 часов от начала лечения, однако через несколько часов начали нарастать признаки ДН, что потребовало повторного проведения ИВЛ.

В двух случаях ante-, интранатальная гипоксия осложнилась аспирацией околоплодными водами. Для этого заболевания характерны гипоксемия, полиорганная недостаточность.

Для всех новорожденных, включенных в исследование, при рождении характерно низкое содержание триглицеридов 0,36±0,16 ммоль/л и холестерина 1,5±0,7 ммоль/л.

Морфологическое исследование плацент показало, что в 69,2% случаев течение беременности осложнилось хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточностью, для 30,8% характерно сочетание хронической субкомпенсированной и острой плацентарной недостаточности. Выявлены неравномерное сужение межворсинчатого пространства, облитерация сосудов части ворсин и очаговые расстройства кровообращения. Воспалительные изменения в плаценте обнаружены в 61% случаев. Наиболее характерны очаговый децидуит (30,8%), париетальный хориоамнионит (15,4%), а также выявлены субхориальный серозный интервиллузит и серозно-гнойный хориоамнионит, сосудисто-стромальный фуникулит.

Выявленные изменения в плаценте сопровождающиеся нарушениями кровообращения, способствовали развитию тяжелой гипоксии плода, лактатацидоза, низкому содержанию триглицеридов и холестерина, неблагоприятному течению заболеваний и значительному увеличению продолжительности ИВЛ.

Учитывая тяжесть течения заболеваний, длительность проведения ИВЛ, после стабилизации состояния проводилась ингаляция 75 мг сурфактанта-БЛ. Длительность проведения ИВЛ до проведения

Acute intrapartum hypoxia and severe cerebral ischemia were linked with the development of multiple organ failure and metabolic disorders. There was no effective independent breathing within the first hours after the birth, the level of lactate was 5.4±2.6 mmol/l, BE=-6.9±2.9 mmol/l. MVL in the mode «controlled ventilation» was performed. High frequency ventilation and inotropic support with dopamine (dose 5–7.5 mcg/kg/min) were performed in 2 newborns. Two newborns were extubated in 48–70 hours after the treatment was started. However, in several hours the signs of respiratory insufficiency increased and the newborns needed repeated intubation.

In two cases ante- and intrapartum hypoxia was complicated by aspiration of amniotic fluid. Hypoxemia and multiple organ insufficiency were typical for this disease.

Low levels of triglycerides (0.36±0.16 mmol/l) and cholesterol (1.5±0.7 mmol/l) were common for all the newborns included in the study.

Morphological examination of placenta showed that 69.2% pregnancies were complicated by chronic subcompensated placental insufficiency; 30.8% of cases were characterized by a combination of chronic subcompensated and acute placental insufficiency. Irregular obstructions of intrachorionic space, partial obliteration of chorionic vessels, focal disorders of blood circulation were observed. Inflammatory changes in the placenta were found in 61% of cases. Focal deciduitis (30.8%) and parietal chorioamnionitis (15.4%) occurred most often; serous intervillousitis, serous purulent chorioamnionitis, subnormal vascular-stromal funiculitis were also observed.

The changes revealed in placenta were linked to the disorders of blood circulation, contributed to the development of severe hypoxia, lactae-acidosis due to lactate, low content of triglycerides and cholesterol, unfavorable course of the disease and a significant increase of MVL duration.

Taking into account the severity of the disease and the duration of MVL, the inhalation with 75 mg surfactant-BL was performed after the condition of the newborns became stable.

The data on duration of MVL before the inhalation therapy with surfactant BL are presented in the Table 2. The MVL parameters before surfactant therapy were as follows: PIP = 22.2±4.9 cm aq, Tin = -0.32±0.03 min<sup>-1</sup>, FiO<sub>2</sub> = 45.2±23.4%. Median PEEP was 5 cm aq (4–30), NPV = 30 min<sup>-1</sup> (20–110). The attempts to transfer the patients to endotracheal spontaneous breathing with permanent positive pressure were not effective; a few hours later respiratory failure and oxygen dependence increased.

ингаляционной терапии сурфактантом БЛ представлена в таблице 2. Параметры ИВЛ до проведения сурфактант-терапии: PIP —  $22,2 \pm 4,9$  см вод. ст.,  $T_{in}$  —  $0,32 \pm 0,03$  мин<sup>-1</sup>,  $FiO_2$  —  $45,2 \pm 23,4\%$ . Медиана РЕЕР составила 5 см вод. ст. (4–30), ЧДД  $\times$  30 в мин<sup>-1</sup> (20–110). Попытки перевести пациентов в режим эндотрахеального СРАР (ЕТСРАР) не эффективные, через несколько часов нарастали дыхательная недостаточность, кислородная зависимость.

После ингаляции препарата у 69,2% новорожденных восстановилось эффективное самостоятельное дыхание и они экстубированы. Медиана продолжительности ИВЛ после проведения ингаляции сурфактанта-БЛ составила 22 часа (4–68 часов). Использовалась схема перевода новорожденных на спонтанное дыхание: ИВЛ → ВВЛ → ЕТСРАР → экстубация. Случаев повторной интубации после проведения ингаляционной терапии не было.

После ингаляции сурфактанта-БЛ на ИВЛ в режиме контроля оставалось 4 (30,8%) ребенка. У них длительность проведения ИВЛ составила более 168 часов, что обусловлено тяжелым течением заболевания. Длительно сохранялись глубокая гипоксия, нарушения центральной гемодинамики, развился ДВС-синдром. Проводились ИВЛ с «жесткими» параметрами, инотропная поддержка дофамином, гемостатическая терапия. У 3-х новорожденных проводилась ВЧ ИВЛ. Проведение ингаляции сурфактанта-БЛ позволило изменить режим респираторной поддержки и снизить параметры ИВЛ. Схема изменения режима вентиляции у новорожденных: ВЧ ИВЛ → ВВЛ → ЕТСРАР.

Новорожденные переведены в отделение реанимации Перинатального центра, где 3 ребенка были успешно экстубированы через сутки с момента поступления. У одного новорожденного с РДСН выявлены врожденное угнетение клеточного звена иммунитета, неонатальный гепатит, что осложняло течение заболевания. Случаев развития бронхолегочной дисплазии, повторного проведения ИВЛ не было.

Таким образом, морфологическая незрелость легких, низкая антенатальная продукция холестерина и триглицеридов, неонатальная аспирация, гипоксия способствуют более позднему восстановлению продукции эндогенного сурфактанта. Вторичный дефицит сурфактанта поддерживает дыхательную недостаточность у новорожденных, увеличивая продолжительность ИВЛ. В этих случаях введение экзогенного сурфактанта является методом выбора. Тактика проведения ингаляции сурфактантом-БЛ имеет патогенетическое обоснование — восстановление фосфолипидов на поверхности альвеолярного эпителия, улучшение мукоцилиарного клиренса, стимуляция продукции эндогенного сурфактанта.

Показания к проведению ингаляционной терапии сурфактантом-БЛ:

1. Тяжесть течения заболеваний.
2. Длительное проведение ИВЛ (более 96 часов).
3. Случаи повторной интубации и проведения ИВЛ.

69,2% of newborns recovered effective spontaneous breathing after the drug inhalation of Surfactant-BL and they were extubated. The mean duration of MVL after surfactant-BL inhalation was 22 hours [4–68 hours].

The following scheme of switching newborns to spontaneous breathing was employed: MVL → supportive lung ventilation → endotracheal spontaneous breathing with permanent positive pressure → extubation. There were no cases of repeated intubation.

Four newborns (30,8%) remained on MAVL in the «control» mode after surfactant-BL inhalation. The duration of MAVL in these cases was more than 168 hours due to the severity of the disease. Severe hypoxia, disorders of central hemodynamics remained significant, DIC-syndrome developed. MVL in a «hard» mode was performed. Inotropic support with dopamine and hemostatic therapy was also continued. HF MVL was conducted in three newborns. Using of supporting inhalation with surfactant-BL allowed to change the mode of respiratory support and reduce the parameters of MVL. The scheme of change of the ventilation mode in newborns was as follows: high frequency artificial lung ventilation → supportive lung ventilation → endotracheal spontaneous breathing with permanent positive pressure.

All the newborn were transferred into the intensive care unit of perinatal center. One day later three children were successfully extubated. One newborn with RDTS was diagnosed with congenital inhibition of cellular immunity and neonatal hepatitis, which complicated the disease. There were no cases of broncho-lung dysplasia and repeated MVL.

Thus, morphological lung immaturity, low antenatal production of cholesterol and triglycerides, neonatal aspiration, hypoxia caused later restoration of endogenous surfactant production. The secondary deficit of surfactant causes respiratory distress in newborns, increasing the MVL duration.

Administration of exogenous surfactant is the method of choice in such cases. The successfulness of the method of Surfactant-BL inhalation is based on the regeneration of phospholipids on the surface of the alveolar epithelium, improvement of mucociliary clearance and stimulation of endogenous surfactant.

Indications for inhalation of Surfactant-BL:

1. The severity of diseases.
2. The duration of MVL more than 96 hours.
3. Cases of reintubation and MAVL
4. HF MVL.

An important requirement for the choice of Surfactant-BL is the normalization of central hemodynamics indices, cancellation of inotropic support and cessation of MVL.

## Conclusion

The inhalation of Surfactant-BL as a part of a complex treatment of respiratory insufficiency in newborns reduced the duration of MVL and prevented bronchopulmonary dysplasia. The protocol of developed treatment

4. Высоочастотная искусственная вентиляция легких.

Важным условием для выбора терапии сурфактантом-БЛ является нормализация показателей центральной гемодинамики, отмена инотропной поддержки, прекращение высокоочастотной вентиляции легких.

## Заключение

Включение ингаляции сурфактанта-БЛ в комплексное лечение дыхательной недостаточности у но-

resulted in reduced duration of MVL and allowed to avoid re-intubation and prolonged respiratory therapy.

ворожденных способствовало сокращению длительности проведения ИВЛ, профилактике бронхолегочной дисплазии. Разработанная схема лечения позволяет не только уменьшить продолжительность ИВЛ, но и избежать случаев повторной интубации трахеи и проведения более длительной респираторной терапии.

## Литература

1. Щеголев В.И., Павлов К.А., Дубова Е.А., Фролова О.Г. Ранняя неонатальная смертность в Российской Федерации в 2010 году. *Архив патологии*. 2013; 75 (4): 15–19. PMID: 24313186
2. Перепелитса 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. Перепелитса 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. Сафронова Л.Н., Шабалов Н.П. Истоки здоровья недоношенных детей. Учебно-методическое пособие. СПб.; 2010: 83.
6. Володин Н.Н., Чуцалин А.Г., Генне Н.А. Бронхолегочная дисплазия: научно-практическая программа. М.; 2011: 106.
7. Seger N., Soll R. Animal derived surfactant extract for treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; 2: CD007836. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007836>. PMID: 19370695
8. Lewis J.F., Brackenbury A. Role of exogenous surfactant in acute lung injury. *Crit. Care Med.* 2003; 31 (4 Suppl): S324–S328. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000057911.19145.9F> PMID: 12682460
9. Мороз В.В., Голубев А.М., Перепелитса С.А. Респираторный дистресс-синдром новорожденных. Патогенез, диагностика, клиника, лечение. Саарбрюкен: Palmarium Academic Publishing; 2014: 127.
10. Розенберг О.А. Легочный сурфактант и его применение при заболеваниях легких. *Общая реаниматология*. 2007; 3 (1): 66–77.
11. Мороз В.В. (ред.). Острый респираторный дистресс-синдром. М.: НИИОР РАМН; 2013: 80.
12. Tan K., Lai N.M., Sharma A. Surfactant for bacterial pneumonia in late preterm and term infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 2: CD008155. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008155.pub2>. PMID: 22336836
13. Tsangaris I., Lekka M.E., Kitsioulis E., Constantopoulos S., Nakos G. Bronchoalveolar lavage alterations during prolonged ventilation of patients without acute lung injury. *Eur. Respir. J.* 2003; 21 (3): 495–501. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.03.00037902>. PMID: 12662008
14. Shahed A.I., Dargaville P., Ohlsson A., Soll R.F. Surfactant for meconium aspiration syndrome in full term/near term infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; 3: CD002054. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002054.pub2>. PMID: 17636695
15. Nakos G., Tsangaris H., Liokatis S., Kitsioulis E., Lekka M.E. Ventilator-associated pneumonia and atelectasis: evaluation through bronchoalveolar lavage fluid analysis. *Intensive Care Med.* 2003; 29 (4): 555–563. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-003-1680-8>. PMID: 12595981
16. Виноградова И.В., Никифорова Г.И. Применение Сурфактанта БЛ у новорожденных с синдромом аспирации мекония. *Рос. вестн. педиатрии и неонатологии*. 2011; 56 (4): 15–19.
17. Jobe A.H. Surfactant lavage for meconium aspiration syndrome. *J. Pediatr.* 2011; 158 (3): A3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.01.047>.
18. Володин Н.Н., Дезьярев 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.
19. Рыдлин А.Ю., Антонов А.Г. Способ профилактики бронхолегочной дисплазии у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Патент РФ на изобретение №2416388.

Поступила 31.03.14

## References

1. Shchegolev V.I., Pavlov K.A., Dubova E.A., Frolova O.G. Rannaya neonatalnaya smertnost v Rossiiskoi Federatsii v 2010 godu. [Early neonatal mortality in the Russian Federation in 2010]. *Arkhiv Patologii*. 2013; 75 (4): 15–19. PMID: 24313186. [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. Safronova L.N., Shabalov N.P. Istoki zdorovya nedonoshennykh detei. Uchebno-metodicheskoe posobie. [The sources of health in premature infants. A teaching guide]. Sankt-Peterburg; 2010: 83. [In Russ.]
6. Volodin N.N., Chuchalin A.G., Genne N.A. Bronkholegchnaya displaziya: nauchno-prakticheskaya programma. [Bronchopulmonary dysplasia: Scientific and practical program]. Moscow; 2011: 106. [In Russ.]
7. Seger N., Soll R. Animal derived surfactant extract for treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; 2: CD007836. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007836>. PMID: 19370695
8. Lewis J.F., Brackenbury A. Role of exogenous surfactant in acute lung injury. *Crit. Care Med.* 2003; 31 (4 Suppl): S324–S328. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000057911.19145.9F> PMID: 12682460
9. 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.]
10. Rosenberg O.A. Legochnyi surfaktant i ego primenenie pri zaboolevani legkikh. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Lung surfactant and its use in lung disease. *General Reanimatology*]. 2007; 3 (1): 66–77. [In Russ.]
11. Moroz V.V. (red.). Ostryi respiratornyi distress-sindrom. [Acute respiratory distress syndrome]. Moscow: NIIO RAMN; 2013: 80. [In Russ.]
12. Tan K., Lai N.M., Sharma A. Surfactant for bacterial pneumonia in late preterm and term infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 2: CD008155. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008155.pub2>. PMID: 22336836
13. Tsangaris I., Lekka M.E., Kitsioulis E., Constantopoulos S., Nakos G. Bronchoalveolar lavage alterations during prolonged ventilation of patients without acute lung injury. *Eur. Respir. J.* 2003; 21 (3): 495–501. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.03.00037902>. PMID: 12662008
14. Shahed A.I., Dargaville P., Ohlsson A., Soll R.F. Surfactant for meconium aspiration syndrome in full term/near term infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; 3: CD002054. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002054.pub2>. PMID: 17636695
15. Nakos G., Tsangaris H., Liokatis S., Kitsioulis E., Lekka M.E. Ventilator-associated pneumonia and atelectasis: evaluation through bronchoalveolar lavage fluid analysis. *Intensive Care Med.* 2003; 29 (4): 555–563. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-003-1680-8>. PMID: 12595981
16. Vynogradova I.V., Nikiforova G.I. Primenenie Surfaktanta BL u novorozhdennykh s sindromom aspiratsii mekoniya. [Use of Surfactant-BL in neonatal infants with meconium aspiration syndrome]. *Rossiiskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii*. 2011; 56 (4): 15–19. [In Russ.]

17. *Jobe A.H.* Surfactant lavage for meconium aspiration syndrome. *J. Pediatr.* 2011; 158 (3): A3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.01.047>.
18. *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.]
19. *Ryndin A.Yu., Antonov A.G.* Sposob profilaktiki bronkholegichnoi displazii u novorozhdennykh s ochen nizkoi i ekstremalno nizkoi massoi tela pri rozhdenii. Patent RF na izobretenie №2416388. [A procedure for prevention of bronchopulmonary dysplasia in very low and extremely low birth weight neonatal infants. RF patent for invention No. 2416388]. [In Russ.]

Submitted 31.03.14

## ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

Научно-практический журнал «Общая реаниматология»,  
входящий в перечень ВАК РФ, предназначен для врачей анестезиологов-реаниматологов  
и научных сотрудников.

**Тематика журнала:** патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика и патологическая анатомия критических, терминальных и постреанимационных состояний. Вопросы оказания догоспитальной помощи при критических состояниях. Вопросы обучения населения и медицинского персонала приемам оказания неотложной помощи при критических состояниях.

**Аудитория:** лечебные учреждения; высшие учебные заведения медицинского профиля; медицинские учреждения последиplomного образования, Федеральные и региональные органы управления здравоохранением, медицинские научно-исследовательские институты; медицинские библиотеки.

## ПОДПИСКА

В любом почтовом отделении связи по каталогу «Роспечать»

- индекс 46338 — для индивидуальных подписчиков
- индекс 46339 — для предприятий и организаций