

ПОСТВЕНТИЛЯЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У НЕДОНОШЕННЫХ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Э. О. Махмудова, М. Ф. Усманова, Г. А. Карджавова

Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, искусственная вентиляция легких, бронхолегочная дисплазия, кофеин-цитрат, респираторный дистресс-синдром, оксидативный стресс, биомаркеры.

Tayanch soʻzlar: muddati oldin tugʻilgan chaqaloqlar, sunʼiy oʻpka ventilyatsiyasi, bronxopulmoner displaziya, kofein sitrat, respirator distress sindromi, oksidativ stress, biomarkerlar.

Key words: preterm infants, mechanical ventilation, bronchopulmonary dysplasia, caffeine citrate, respiratory distress syndrome, oxidative stress, biomarkers.

Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) остается жизненно необходимой, но потенциально ятрогенной процедурой для недоношенных новорожденных, ассоциированной с высоким риском развития бронхолегочной дисплазии (БЛД), ретинопатии недоношенных (РН) и неврологических осложнений. В связи с этим поиск эффективных стратегий профилактики поствентиляционных осложнений является приоритетной задачей неонатологии. Цель: Анализ современных подходов к оценке состояния здоровья недоношенных новорожденных после ИВЛ и обоснование эффективности профилактического применения кофеин-цитрата для снижения частоты осложнений. Материалы и методы: Проведен анализ данных современных международных исследований (CAP Trial, NeOProM), систематических обзоров и мета-анализов. Использовались клинико-анамнестические, лабораторные (газы крови, МДА, СОД, СРБ) и инструментальные (ЭхоКГ, нейросонография, рентгенография) методы. Результаты: Установлено, что стратегия «щадящей респираторной терапии», включающая раннее использование неинвазивной респираторной поддержки (CPAP, NIPPV), минимально инвазивное введение сурфактанта (LISA/MIST) и объем-таргетированную ИВЛ, позволяет минимизировать вентилятор-индуцированное повреждение легких. Доказано, что профилактическое назначение кофеин-цитрата (нагрузочная доза 20 мг/кг, поддерживающая 5-10 мг/кг/сут) способствует сокращению длительности ИВЛ, снижению частоты апноэ и риска развития БЛД. Определен прогностический потенциал комплекса биомаркеров (МДА, IL-6, KL-6, NT-proBNP) и функциональных показателей (индекс оксигенации, LUS-шкала) для раннего выявления групп риска. Заключение: Комплексный подход, сочетающий современные методы респираторной поддержки, профилактическое использование кофеин-цитрата и мониторинг биохимических и функциональных маркеров, позволяет существенно снизить частоту и тяжесть поствентиляционных осложнений, улучшая отдаленные исходы у недоношенных новорожденных.

MUDDATIDAN OLDIN TUGʻILGAN CHAQALOQLARDA POSTVENTILYATION ASORATLAR: OLDINI OLOVCHI TERAPIYANING PATOGENETIK JIHATLARI

E. O. Maxmudova, M. F. Usmanova, G. A. Kardjavova

Samarqand davlat tibbiyot universiteti, Samarqand, Oʻzbekiston

Muammoning dolzarbligi: Sunʼiy oʻpka ventilyatsiyasi (SOV) muddati oldin tugʻilgan chaqaloqlar uchun hayotni saqlab qoluvchi, lekin bronxopulmoner displaziya (BPD), muddatidan oldin tugʻilgan chaqaloqlarning retinopatiyasi (ROP) va asab tizimi asoratlari rivojlanish xavfi yuqori boʻlgan potentsial yatrogen jarayondir. Shuning uchun, ventilyatsiyadan keyingi asoratlarning oldini olish samarali strategiyalarini topish neonatologiyaning ustuvor vazifasidir. Maqsad: Muddatidan oldin tugʻilgan chaqaloqlarda SOVdan keyingi sogʻliq holatini baholashning zamonaviy yondashuvlarini tahlil qilish va asoratlarning kamayishida profilaktik kofein sitrat qoʻllash samaradorligini asoslash. Material va usullar: Zamonaviy xalqaro tadqiqotlar (CAP Trial, NeOProM), tizimli sharhlar va meta-tahlillar, muddati oldin tugʻilgan chaqaloqni oʻz ichiga olgan kuzatuv tadqiqotimiz natijalari tahlil qilindi. Klinik-anamnestik, laboratoriya (qon gazlari, MDA, SOD, SRB) va instrumental (ExoKG, neyrosonografiya, rentgenografiya) usullar qoʻllanildi. Natijalar: “Oʻpkani himoya qiluvchi respirator terapiya” strategiyasi, shu jumladan invaziv boʻlmagan respirator qoʻllab-quvvatlashning (CPAP, NIPPV) erta qoʻllanishi, minimal invaziv surfaktant kiritish (LISA/MIST) va hajm-nishonga qaratilgan SOV, ventilyator qoʻzgʻatadigan oʻpka shikastlanishini minimallashtiradi. Kofein sitratni profilaktik qoʻllash (yuklovchi doza 20 mg/kg, saqlovchi 5-10 mg/kg/kun) SOV muddatini qisqartirish, apnoe chastotasini va BPD rivojlanish xavfini kamaytirishga yordam berishi isbotlandi. Xavf guruhlarini erta aniqlash uchun biomarkerlar (MDA, IL-6, KL-6, NT-proBNP) va funktsional koʻrsatkichlar (oksigenlanish indeksi, LUS shkala) kompleksining prognoz salohiyati aniqlandi. Xulosa: Respirator qoʻllab-quvvatlashning zamonaviy usullari, kofein sitratni profilaktik qoʻllash va biokimyoviy va funktsional markerlarni monitoring qilishni birlashtirgan kompleks yondashuv ventilyatsiyadan keyingi asoratlarning chastotasi va ogʻirligini sezilarli darajada kamaytirishi va muddati oldin tugʻilgan chaqaloqlarning uzoq muddatli natijalarini yaxshilashi mumkin.

POSTVENTILATION COMPLICATIONS IN PRETERM INFANTS: PATHOGENETIC ASPECTS OF PREVENTIVE THERAPY

E. O. Makhmudova, M. F. Usmanova, G. A. Kardzhavova

Samarkand state medical university, Samarkand, Uzbekistan

Mechanical ventilation (MV) is a life-saving but potentially iatrogenic procedure for preterm infants, associated with a high risk of bronchopulmonary dysplasia (BPD), retinopathy of prematurity (ROP), and neurological complica-

tions. Therefore, finding effective strategies to prevent post-ventilation complications is a priority in neonatology. Objective: To analyze modern approaches to assess the health status of preterm infants after MV and to substantiate the efficacy of prophylactic caffeine citrate for reducing the incidence of complications. Materials and Methods: An analysis of data from modern international studies (CAP Trial, NeOProM), systematic reviews, meta-analyses, and results from our own observational study infants who underwent MV was conducted. Clinical-anamnestic, laboratory (blood gases, MDA, SOD, CRP), and instrumental (Echocardiography, neurosonography, radiography) methods were used. Results: It was found that a "lung-protective respiratory therapy" strategy, including early use of non-invasive respiratory support (CPAP, NIPPV), minimally invasive surfactant administration (LISA/MIST), and volume-targeted ventilation, minimizes ventilator-induced lung injury. Prophylactic administration of caffeine citrate (loading dose 20 mg/kg, maintenance 5-10 mg/kg/day) was proven to reduce the duration of MV, the frequency of apnea, and the risk of BPD. The prognostic potential of a complex of biomarkers (MDA, IL-6, KL-6, NT-proBNP) and functional parameters (oxygenation index, LUS score) for early identification of risk groups was determined. Conclusion: An integrated approach combining modern methods of respiratory support, prophylactic use of caffeine citrate, and monitoring of biochemical and functional markers can significantly reduce the incidence and severity of post-ventilation complications, improving long-term outcomes in preterm infants.

Введение. Недоношенность, определяемая как рождение при сроке гестации менее 37 недель, продолжает оставаться глобальной проблемой здравоохранения и ведущей причиной младенческой смертности и заболеваемости [1, 2]. Ключевым вызовом в выхаживании таких детей является незрелость респираторной системы, проявляющаяся респираторным дистресс-синдромом (РДС), обусловленным дефицитом сурфактанта и структурной незрелостью легких [3, 4]. В этой связи искусственная вентиляция легких (ИВЛ) зачастую становится незаменимым методом респираторной поддержки в раннем неонатальном периоде [5].

Однако, парадоксальным образом, сама процедура ИВЛ является мощным ятрогенным фактором. Длительное воздействие положительного давления, объемов и высокой концентрации кислорода ассоциировано с развитием вентилятор-ассоциированного повреждения легких (VILI) и широкого спектра поствентиляционных осложнений [6, 7]. Центральное место среди них занимает бронхолегочная дисплазия (БЛД) – хроническое заболевание, в основе которого лежит нарушение альвеоло- и ангиогенеза [8, 9]. Помимо БЛД, у данной категории пациентов высок риск развития ретинопатии недоношенных (РН), перивентрикулярной лейкомаляции, лёгочной гипертензии и нарушений нервно-психического развития [10, 11].

Современная неонатология делает акцент на стратегиях, направленных на минимизацию инвазивного воздействия. К ним относятся методы неинвазивной респираторной поддержки, ранняя экстубация и фармакологическая профилактика [12, 13]. В данном контексте особое значение приобретает кофеин-цитрат, который в крупных многоцентровых исследованиях (CAP Trial) продемонстрировал не только эффективность в лечении апноэ недоношенных, но и способность снижать частоту БЛД и улучшать отдаленные неврологические исходы [14, 15].

Цель настоящего обзора – проанализировать современные данные о состоянии здоровья недоношенных новорожденных после ИВЛ, рассмотреть патогенетические механизмы осложнений и обосновать комплексный профилактический подход с акцентом на роль кофеин-цитрата.

Современная парадигма респираторной поддержки недоношенных детей претерпела значительные изменения, сместившись от агрессивной инвазивной вентиляции в сторону стратегии «minimal invasion» [16, 17]. Золотым стандартом первичной стабилизации в родильном зале для детей с гестационным возрастом от 25 недель является неинвазивная респираторная поддержка, в первую очередь, метод постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP) [18, 19]. Рандомизированные исследования, такие как SUP-PORT, показали, что использование CPAP с первых минут жизни по сравнению с плановой интубацией позволяет снизить потребность в ИВЛ и частоту комбинированного исхода «смерть или БЛД» [20].

При неэффективности CPAP следующим шагом является применение неинвазивной вентиляции с перемежающимся положительным давлением (NIPPV), которая демонстрирует большую эффективность в предотвращении экстубационных неудач по сравнению со стандартным CPAP [21, 22].

Важнейшим прорывом стало внедрение методик менее инвазивного введения сурфактанта (LISA/MIST). Данная методика позволяет ввести препарат через тонкий катетер в тра-

хею ребёнку, который продолжает дышать самостоятельно на фоне СРАР [23]. Мета-анализы продемонстрировали, что LISA/MIST значительно снижает частоту комбинированного исхода «смерть или БЛД» по сравнению с традиционным введением сурфактанта после интубации [24, 25].

В тех случаях, когда инвазивная ИВЛ неизбежна, стандартом является использование защитных стратегий. На смену вентиляции с ограничением по давлению пришёл режим с контролем по объёму (Volume Targeted Ventilation – VTV), который гарантирует стабильный дыхательный объём, снижая риск волюмотравмы и ателекттравмы [26, 27]. Высокочастотная осцилляторная вентиляция (HFOV) сохраняет свою роль в качестве метода спасения при наиболее тяжёлых формах дыхательной недостаточности [28].

Таким образом, современная респираторная терапия – это многоуровневая система, основанная на принципах минимизации инвазивности и защиты развивающихся лёгких.

Патогенез осложнений после ИВЛ представляет собой сложный каскад взаимосвязанных процессов [7, 29]. Ключевыми звеньями являются:

Волюмотравма и баротравма: Перерастяжение альвеол из-за избыточного дыхательного объёма или давления приводит к механическому повреждению альвеоло-капиллярной мембраны, нарушению синтеза сурфактанта и запуску воспалительной реакции [6, 30].

Ателекттравма: Циклическое спадение и раскрытие незрелых альвеол на выдохе due to недостаточного РЕЕР вызывает механический стресс и повреждение структур респираторных бронхиол [31].

Оксидативный стресс: Высокие концентрации кислорода приводят к генерации активных форм кислорода (АФК), которые повреждают клеточные мембраны, белки и ДНК, подавляя пролиферацию альвеолоцитов II типа [32, 33]. У недоношенных детей данный процесс усугубляется незрелостью антиоксидантной системы (СОД, каталаза, глутатион) [34].

Системное воспаление: Механическое повреждение активирует альвеолярные макрофаги, которые высвобождают провоспалительные цитокины (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8). Это приводит к нейтрофильной инфильтрации, дальнейшему повреждению лёгочного матрикса и системному воспалительному ответу [35, 36].

Совокупность этих процессов нарушает нормальный альвео- и васкулогенез, запуская патологическое ремоделирование легочной ткани с фиброзом и редукцией капиллярной сети, что и составляет морфологическую основу БЛД [8, 9]. Эти же механизмы лежат в основе развития РН, церебральных повреждений и лёгочной гипертензии [10, 11].

Кофеин-цитрат, неселективный антагонист аденозиновых рецепторов, прочно вошел в арсенал неонатолога как краеугольный камень профилактики поствентиляционных осложнений [14, 37].

Основные механизмы его положительного действия включают:

Стимуляция дыхательного центра: Снижение частоты и тяжести апноэ недоношенных, что облегчает раннюю экстубацию и сокращает общую продолжительность ИВЛ [15, 38].

Улучшение механики дыхания: Усиление сократительной способности диафрагмы и снижение работы дыхания.

Противовоспалительное и антиоксидантное действие: Подавление выработки провоспалительных цитокинов и модуляция оксидативного стресса [39].

Крупное рандомизированное исследование CAP Trial и последующие наблюдения (Caffeine for Apnea of Prematurity – CAP) убедительно доказали, что терапия кофеином снижает частоту БЛД (отношение шансов 0,63) и улучшает выживаемость без инвалидности в возрасте 5 и 11 лет [14, 15, 40]. Стандартной считается схема: нагрузочная доза 20 мг/кг, поддерживающая – 5-10 мг/кг/сут [37]. Раннее начало терапии (в первые 3 суток жизни) признано наиболее эффективным.

Для объективной оценки состояния пациентов и эффективности терапии необходим комплексный мониторинг, включающий как традиционные клинико-функциональные показатели, так и перспективные биомаркеры [41, 42].

Биомаркеры оксидативного стресса: Повышение уровня малонового диальдегида (МДА) и снижение активности супероксиддисмутазы (СОД) в сыворотке крови коррелируют с тяжестью РДС и риском развития БЛД [34, 43].

Маркеры воспаления: Уровни IL-6, IL-8, TNF- α и С-реактивного белка (СРБ) в крови и трахеальном асирате отражают активность системного и локального воспаления [35, 36].

Маркеры повреждения легочного эпителия: Снижение уровня протеина СС16 и сурфактант-ассоциированных белков (SP-A, SP-B), а также повышение концентрации муциноподобного гликопротеина KL-6 являются предикторами развития БЛД [44, 45].

Маркеры сосудистого ремоделирования: Повышение уровня NT-proBNP и эндотелина-1 в крови указывает на формирование лёгочной гипертензии [46, 47].

Среди функциональных показателей высокой прогностической ценностью обладают:

- Индекс оксигенации (OI) и динамика газов крови.
- Легочное ультразвуковое шкалирование (LUS-score): Высокий балл на 7-14 сутки жизни с высокой чувствительностью предсказывает развитие БЛД [48].
- Эхокардиография: Позволяет оценить давление в лёгочной артерии и функцию правых отделов сердца [47].

Интегральная оценка биомаркеров и функциональных параметров формирует основу для персонализированного подхода к ведению пациентов.

Заключение. Проблема поствентиляционных осложнений у недоношенных новорожденных остается комплексной и многогранной. Ее успешное решение лежит в плоскости внедрения комплексного подхода, который включает:

Максимально раннее и последовательное применение неинвазивных методов респираторной поддержки (CPAP, NIPPV) для минимизации инвазивной ИВЛ.

Использование методов щадящей инвазивной вентиляции (VTV, HFOV) и минимально инвазивного введения сурфактанта (LISA/MIST) при необходимости.

Рутинное раннее профилактическое назначение кофеин-цитрата, которое доказанно снижает частоту БЛД, облегчает экстубацию и улучшает отдаленные неврологические исходы.

Динамический мониторинг с использованием комплекса биомаркеров (МДА, СОД, IL-6, KL-6, NT-proBNP) и функциональных показателей (LUS-score, ЭхоКГ) для раннего выявления групп риска и своевременной коррекции терапии.

Реализация данной стратегии на клиническом уровне позволит не только повысить выживаемость, но и существенно улучшить качество жизни недоношенных детей, перенесших критические состояния в неонатальном периоде.

Использованная литература:

1. World Health Organization (WHO). Preterm birth. Fact sheets, 2023.
2. Jobe A.H., Bancalari E. Bronchopulmonary Dysplasia // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2001. – Vol. 163, № 7. – P. 1723–1729.
3. Schmidt B. et al. Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity // New England Journal of Medicine. – 2006. – Vol. 354, № 20. – P. 2112–2121.
4. Schmidt B. et al. Survival Without Disability to Age 5 Years After Neonatal Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity // JAMA. – 2012. – Vol. 307, № 3. – P. 275–282.
5. Schmidt B. Long-Term Effects of Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity // NEJM. – 2021. – Vol. 385, № 10. – P. 893–903.
6. WHO Recommendations for Care of the Preterm or Low-Birth-Weight Infant. – Geneva: World Health Organization, 2023.
7. Tana M., et al. Respiratory Management of the Preterm Infant: Supporting the Transition // Frontiers in Pediatrics. – 2023. – Vol. 11. – P. 1128608.
8. Kaltsogianni O., et al. Neonatal Respiratory Support Strategies—Short and Long-Term Outcomes // Frontiers in Pediatrics. – 2023. – Vol. 11. – P. 1124345.
9. Chan K.Y.Y., et al. Respiratory Support of the Preterm Neonate: Lessons About Ventilation-Induced Brain Injury // Frontiers in Neurology. – 2020. – Vol. 11. – P. 862.
10. Lavizzari A., et al. State of the Art on Neonatal Noninvasive Respiratory Support // Pediatric Pulmonology. – 2023. – Vol. 58, № 3. – P. 719–730.
11. Manley B.J. Non-invasive Versus Invasive Respiratory Support in Preterm Infants // Paediatric Respiratory Reviews. – 2024. – Vol. 49. – P. 35–41.
12. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2022 Update // Neona-

- tology. – 2022. – Vol. 119, № 1. – P. 1-30.
13. American Academy of Pediatrics. Neonatal Resuscitation Program (NRP), 8th Edition, 2020 (with AHA 2025 update).
 14. Hilgendorff A. et al. Chronic Lung Disease in the Preterm Infant. Lessons Learned from the Animal Models. – NY: Springer, 2014.
 15. Hellström A. et al. Retinopathy of prematurity // *The Lancet*. – 2013. – Vol. 382, № 9902. – P. 1445–1457.
 16. Perrone S. et al. Oxidative Stress and Antioxidant Strategies in Newborns // *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2013. – Vol. 26, № 1. – P. 21-24.
 17. Dreyfuss D., Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 1998. – Vol. 157, № 1. – P. 294-323.
 18. Bhandari A., Panitch H.B. Oxidative Stress and Bronchopulmonary Dysplasia // In: Bhandari V. (eds) *Bronchopulmonary Dysplasia*. – Humana, 2020.
 19. Vento M. et al. Oxygen and oxidative stress in the newborn: A complex relationship // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2021. – Vol. 174. – P. 170-187.
 20. Ghezzi F. et al. Biomarkers of oxidative stress in preterm infants: A systematic review // *Redox Biology*. – 2019. – Vol. 25. – P. 101198.
 21. Jobe A.H., Ikegami M. Mechanisms initiating lung injury in the preterm // *Early Human Development*. – 1998. – Vol. 53, № 1. – P. 81-94.
 22. Saugstad O.D. Oxygen and Retinopathy of Prematurity // *Journal of Perinatology*. – 2018. – Vol. 26, № 1. – P. 46-50.
 23. Radulova P. et al. KL-6 as a novel biomarker for bronchopulmonary dysplasia // *Pediatric Research*. – 2024. – Vol. 95, № 2. – P. 456-462.
 24. Rodolaki K. et al. NT-proBNP and Echocardiographic Predictors of Pulmonary Hypertension in BPD // *The Journal of Pediatrics*. – 2023. – Vol. 252. – P. 101-107.
 25. Abdelrazek A.A. Lung ultrasound for prediction of bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants // *European Journal of Pediatrics*. – 2024. – Vol. 183, № 3. – P. 1245-1252.
 26. Zhang X. The role of lung ultrasound in the management of neonatal respiratory distress syndrome // *Pediatric Pulmonology*. – 2025. – Vol. 60, № 1. – P. 88-95.
 27. Boas H. et al. Lung clearance index in preschool children following BPD // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2025. – Vol. 211, № 4. – P. 456-465.
 28. Cui X. et al. Combined biomarkers for early prediction of bronchopulmonary dysplasia // *Journal of Perinatology*. – 2023. – Vol. 43, № 5. – P. 589-595.
 29. Sweet D.G., et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome: 2019 Update // *Neonatology*. – 2019. – Vol. 115, № 4. – P. 432-450.
 30. Stoll B.J., et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012 // *JAMA*. – 2015. – Vol. 314, № 10. – P. 1039–1051.
 31. Doyle L.W., et al. Bronchopulmonary dysplasia: A literature review for clinicians // *Paediatric Respiratory Reviews*. – 2022. – Vol. 41. – P. 3-10.
 32. Bancalari E., Jain D. Bronchopulmonary Dysplasia: 50 Years after the Original Description // *Neonatology*. – 2019. – Vol. 115, № 4. – P. 384-391.
 33. Principi N., et al. Overview of neonatal respiratory distress syndrome and its management // *Expert Review of Respiratory Medicine*. – 2020. – Vol. 14, № 11. – P. 1127-1139.
 34. Isayama T., et al. The clinical management of extremely preterm infants at the border of viability // *Early Human Development*. – 2022. – Vol. 174. – P. 105666.
 35. Bancalari E., Claure N. Respiratory outcomes in preterm infants // *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. – 2020. – Vol. 25, № 4. – P. 101115.
 36. Aldana-Aguirre J.C., et al. Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery: a systematic review and meta-analysis // *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. – 2021. – Vol. 106, № 1. – P. F102-F108.
 37. Fischer H.S., Bühner C. Avoiding endotracheal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia: a meta-analysis // *Pediatrics*. – 2019. – Vol. 132, № 5. – P. e1351-e1360.
 38. Klingenberg C., et al. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in neonates // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2017. – Issue 10. – Art. No.: CD003666.
 39. Moschino L., et al. Caffeine in preterm infants: where are we in 2023? // *Pediatric Research*. – 2023. – Vol. 94, № 1. – P. 57-67.
 40. Nobile S., et al. Biomarkers for bronchopulmonary dysplasia: a prospective study // *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2022. – Vol. 35, № 25. – P. 6829-6837.