

¹Быков Ю.В., ^{1,2}Обедин А.Н., ¹Зинченко О.В.,

^{1,3}Яцук И.В., ^{1,4}Волков Е.В., ^{1,5}Фишер В.В.

ОСТРЫЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС-СИНДРОМ У ДЕТЕЙ КАК СИСТЕМНЫЙ ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС

¹ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, 355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, 310;

²ГБУЗ Ставропольского края «Ставропольский краевой клинический перинатальный центр № 1» Министерства здравоохранения РФ, 355002, Россия, г. Ставрополь, ул. Семашко, 3/1;

³ГБУЗ Ставропольского края «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи города Ставрополя» Министерства здравоохранения РФ, 355032, Россия, г. Ставрополь, ул. Тухачевского, 17;

⁴ГБУЗ Ставропольского края «Ставропольская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения РФ, 355002, Россия, г. Ставрополь, ул. Семашко, 1;

⁵ГБУЗ Ставропольского края «Шпаковская районная больница» Министерства здравоохранения РФ, 356240, Россия, г. Ставрополь, ул. Ленина, 1

Резюме.

Педиатрический острый респираторный дистресс-синдром (ПОРДС) остаётся одной из наиболее сложных и клинически значимых форм острой дыхательной недостаточности (ОДН) в педиатрической интенсивной терапии. Высокая вариабельность клинического течения, ограниченность эффективности стандартных респираторных стратегий и неблагоприятные исходы у части пациентов указывают на неполноту традиционных патогенетических представлений, основанных преимущественно на альвеолярно-воспалительной модели. В статье рассматривается ПОРДС как системный патологический процесс, в основе которого лежит последовательное вовлечение микроциркуляторных, энергетических и регуляторных механизмов. Особое внимание уделено роли эндотелиальной дисфункции, нарушению тканевой перфузии и митохондриальной недостаточности как ключевым факторам формирования энергетического дефицита и ограничения обратимости патологического процесса. Показано, что гипоксемия и ОДН в данной парадигме выступают клиническими проявлениями более глубокого гипоксически-ишемического каскада с поражением лёгких и центральной нервной системы. Представленная концепция имеет практическое значение для углублённого понимания патогенеза, стратификации тяжести состояния и оценки прогноза при ПОРДС.

Ключевые слова: *острый респираторный дистресс-синдром, дети, патогенез, эндотелиальная дисфункция, митохондриальная дисфункция, энергетический дефицит, гипоксически-ишемическое повреждение*

¹Bykov Yu.V., ^{1,2}Obedin A.N., ¹Zinchenko O.V.,
^{1,3}Yatsuk I.V., ^{1,4}Volkov E.V., ^{1,5}Fischer V.V.

ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME IN CHILDREN AS A SYSTEMIC PATHOLOGICAL PROCESS

¹Stavropol State Medical University, 310 Mira st., Stavropol, Russia, 355017;

²Stavropol Regional Clinical Perinatal Center No. 1, 3/1 Semashko st., Stavropol, Russia, 355002;

³Stavropol City Clinical Emergency Hospital, 17 Tukhachevsky st., Stavropol, Russia, 355032;

⁴Stavropol Regional Clinical Hospital, 1 Semashko st., Stavropol, Russia, 355002;

⁵Shpakovskaya District Hospital, 1 Lenin st., Stavropol, Russia, 356240

Abstract.

Pediatric acute respiratory distress syndrome (PARDS) remains one of the most complex and clinically significant forms of acute respiratory failure (ARF) in pediatric intensive care. High variability of the clinical course, limited effectiveness of standard respiratory strategies, and unfavorable outcomes in a subset of patients indicate the insufficiency of traditional pathogenetic concepts predominantly based on the alveolar-inflammatory model. This article considers PARDS as a systemic pathological process driven by the sequential involvement of microcirculatory, energetic and regulatory mechanisms. Particular attention is paid to endothelial dysfunction, impaired tissue perfusion, and mitochondrial dysfunction as key factors underlying the development of energy deficiency and the limitation of process reversibility. It is shown that hypoxemia and ARF within this paradigm represent clinical manifestations of a deeper hypoxic-ischemic cascade affecting both the lungs and the central nervous system. The proposed concept has practical significance for improving the understanding of pathogenesis, stratifying disease severity, and assessing prognosis in PARDS.

Keywords: acute respiratory distress syndrome, children, pathogenesis, endothelial dysfunction, mitochondrial dysfunction, energy deficiency, hypoxic-ischemic injury

Введение.

Педиатрический респираторный дистресс-синдром (ПОРДС) остаётся одной из ключевых форм ОДН у детей, ассоциированной с высокой летальностью, длительной искусственной вентиляцией лёгких (ИВЛ) и выраженными отдалёнными функциональными последствиями. Несмотря на существенный прогресс в респираторной поддержке и интенсивной терапии, за последние десятилетия не произошло принципиального снижения неблагоприятных исходов при тяжёлых формах ПОРДС, что указывает на ограниченность существующих патогенетических представлений [1–3].

Современные диагностические и классификационные подходы к ПОРДС, закреплённые в рамках международных консенсусов, в том числе обновлённых рекомендаций PALICC-2, по-прежнему в значительной степени опираются на концепцию первичного альвеолярно-капиллярного повреждения и нарушения газообмена как центрального звена патогенеза [1, 2]. При этом данные эпидемиологических и клинико-патофизиологических исследований последних лет демонстрируют выраженную гетерогенность ПОРДС у детей как по клиническому течению, так и по ответу на стандартные респираторные стратегии, что ставит под сомнение универсальность традиционной модели заболевания [4, 5].

Анализ современных наблюдательных и экспериментальных работ указывает на то, что ПОРДС у детей представляет собой не изолированное поражение лёгочной ткани, а системный патологический процесс с вовлечением эндотелиального русла, регуляторных механизмов микроциркуляции, энергетического обмена и центральной регуляции дыхания. В этом контексте нарушение вентиляционно-перфузионных соотношений всё чаще рассматривается как следствие более глубоких патофизиологических нарушений, а не как первичное событие [6, 7].

Дополнительным аргументом в пользу пересмотра патогенетической парадигмы ПОРДС служат данные о несоответствии выраженности воспалительного ответа тяжести ОДН и исходам заболевания

у детей. Это позволяет рассматривать воспаление не как универсальный пусковой механизм ПОРДС, а как вторичный компонент сложного каскада нарушений, включающего эндотелиальную дисфункцию, расстройства тканевой перфузии и прогрессирующую энергетическую недостаточность [8].

В совокупности представленные данные обосновывают необходимость расширения патофизиологического анализа ПОРДС за пределы классической альвеолоцентрической модели с акцентом на системные, регуляторные и энергетические механизмы, определяющие тяжесть течения и исход заболевания у детей.

Цель статьи: обобщить и проанализировать современные данные о патогенезе ПОРДС с позиций системной патофизиологии, с акцентом на роль эндотелиальной дисфункции, микроциркуляторных нарушений, митохондриальной энергетической недостаточности и центральных механизмов регуляции дыхания, а также обосновать фенотипическую гетерогенность ПОРДС и ограничения исключительно альвеолоцентрической воспалительной модели заболевания.

Материалы и методы (методология обзора).

Для подготовки настоящего обзора был проведён поиск публикаций, посвящённых ПОРДС, с акцентом на системные патофизиологические механизмы: эндотелиальную дисфункцию и деградацию гликокаликса, микроциркуляторные нарушения и коагуляционные сдвиги, митохондриальную дисфункцию и энергетическую недостаточность, нейрогенную регуляцию дыхания, воспалительные фенотипы и подфенотипирование, а также современные дефиниции и рекомендации (в т. ч. PALICC-2 – Second Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference). Поиск осуществлялся в базах PubMed, Scopus и eLIBRARY.RU за период 2020–2025 г.г. с использованием комбинаций ключевых слов на русском и английском языках: pediatric acute respiratory distress syndrome, PARDS, pediatric acute respiratory failure, PALICC-2, endothelial dysfunction, glycocalyx, heparan sulfate, thrombomodulin, sICAM-1, RAGE, microcirculation, mitochondrial dysfunction, mtDNA, mitophagy, NLRP3, respiratory drive, neuro-mechanical coupling, delirium, phenotypes, subphenotypes, machine learning.

В анализ включались оригинальные исследования, систематические обзоры, метаанализы, консенсусные документы и клинические рекомендации, опубликованные в рецензируемых изданиях, а также отечественные учебно-методические материалы, релевантные интерпретации патофизиологии ПОРДС. Критериями включения являлись: педиатрическая (включая неонатальную) популяция либо экспериментальные модели с прямой трансляционной значимостью для детского возраста; наличие данных, отражающих сосудистые, энергетические и регуляторные механизмы ПОРДС, а также связь этих механизмов с тяжестью ОДН и исходами. Исключались источники, не соответствующие детскому возрасту и не затрагивающие патогенетические механизмы, рассматриваемые в работе. Для обзора отобрано 39 источников, из них 2 отечественных и 37 зарубежных.

Ограничения традиционной патогенетической модели ПОРДС.

Традиционная патогенетическая модель педиатрического ПОРДС формировалась преимущественно на основе представлений об альвеоларно-капиллярном повреждении, нарушении проницаемости аэрогематического барьера и последующем развитии внутрилёгочного шунтирования [2, 9]. В рамках данной концепции ключевое внимание уделялось структурным изменениям альвеол, экссудации, снижению податливости лёгочной ткани и ухудшению газообмена. Однако накопленные за последние годы данные свидетельствуют о том, что подобная модель не в полной мере отражает сложность и многоуровневость патогенеза ПОРДС у детей [10].

Одним из принципиальных ограничений классического подхода является игнорирование выраженной клинко-патофизиологической гетерогенности ПОРДС. Современные исследования показывают, что у детей с формально сходными критериями тяжести ОДН выявляются существенно различающиеся механизмы нарушения вентиляционно-перфузионных соотношений, реактивности сосудистого русла и ответа на респираторную поддержку. Это указывает на то, что альвеолоцентрическая модель описывает лишь часть патогенетического процесса, не затрагивая

регуляторные и системные уровни его формирования [10].

Дополнительным слабым звеном традиционной модели является её ограниченная способность объяснять несоответствие между выраженностью морфологических изменений лёгочной ткани и клиническим течением ПОРДС. В ряде случаев тяжёлая гипоксемия и ОДН развиваются при минимальных рентгенологических и морфологических признаках альвеолярного повреждения, что указывает на ведущую роль функциональных, а не структурных нарушений. В этом контексте всё большее значение придаётся расстройствам микроциркуляции, эндотелиальной дисфункции и нарушению регуляции лёгочного кровотока, которые остаются за пределами классической патогенетической схемы [11].

Существенным методологическим ограничением традиционного подхода является также перенос дефиниций и патофизиологических концепций острого респираторного дистресс-синдрома взрослого типа на детскую популяцию без должной адаптации. Сравнительный анализ современных диагностических критериев показывает, что многие параметры, используемые для характеристики тяжести поражения лёгких, недостаточно чувствительны к возрастным особенностям дыхательной и сосудистой систем, а также к специфике регуляции дыхания у детей [12]. Это приводит к формированию гетерогенных клинических групп, объединённых формальными критериями, но различающихся по ведущим патогенетическим механизмам.

Кроме того, традиционная модель ПОРДС в значительной степени фокусируется на воспалительном компоненте, рассматривая его как первичное звено патогенеза. Между тем современные данные указывают на то, что выраженность системного и локального воспалительного ответа не всегда коррелирует с тяжестью ОДН и исходами заболевания. Это позволяет рассматривать воспаление как вторичное, модифицирующее звено, формирующееся на фоне более глубоких нарушений регуляции тканевой перфузии, энергетического обмена и нейрогуморального контроля дыхания [13]. С позиций системной патофизиологии, данные ограничения носят не количественный, а качественный характер: альвеолоцентрическая модель ПОРДС не объясняет источник и направленность патологического процесса, а лишь описывает его конечные морфофункциональные проявления. В этом смысле ОДН при ПОРДС отражает не первичное поражение лёгких, а клинический маркёр системного срыва адаптации.

Таким образом, традиционная патогенетическая модель ПОРДС, основанная преимущественно на представлениях об альвеолярном повреждении и воспалении, обладает ограниченной объяснительной способностью и не отражает системный характер патологического процесса у детей. Эти ограничения создают необходимость пересмотра патофизиологической парадигмы ПОРДС с учётом регуляторных, сосудистых и энергетических механизмов, определяющих клиническое течение и исход заболевания.

Эндотелиальная дисфункция и микрососудистые нарушения при ПОРДС.

Современные клинико-экспериментальные данные свидетельствуют о том, что при ПОРДС ключевое значение приобретает поражение эндотелиального звена микроциркуляции, определяющее нарушение перфузионно-диффузионных процессов в лёгочной ткани. В этой связи эндотелий рассматривается не как пассивная структура, реагирующая на воспаление, а как активный регулятор сосудистого тонуса, коагуляционного баланса и межклеточных взаимодействий, повреждение которого запускает каскад системных патофизиологических нарушений. В рамках предлагаемой концепции эндотелиальная дисфункция рассматривается как ранний и системообразующий уровень патогенеза ПОРДС, предшествующий развитию выраженных альвеолярных и воспалительных изменений. Повреждение эндотелия в этой логике выступает не следствием тяжёлой ОДН, а механизмом, определяющим её формирование и устойчивость.

Одним из наиболее ранних и патогенетически значимых проявлений эндотелиального повреждения при ПОРДС является деградация эндотелиального гликокаликса. В клинических исследованиях у детей с ПОРДС показано, что циркулирующие продукты распада гепарансульфата отражают степень утраты барьерной функции эндотелия и коррелируют с тяжестью нарушения оксигенации и длительностью респираторной поддержки [14]. При этом особое значение имеют

N-сульфатированные фракции гепарансульфата, которые ассоциируются с более тяжёлым течением заболевания и неблагоприятными исходами, что указывает на структурно обусловленный характер эндотелиального повреждения, а не на его неспецифическое воспалительное сопровождение [15].

Наряду с деградацией гликокаликса при ПОРДС выявляются признаки выраженной эндотелиальной активации, сопровождающейся усилением адгезии и трансэндотелиальной миграции лейкоцитов. Повышенные уровни растворимой межклеточной молекулы адгезии-1 (sICAM-1) у детей с ПОРДС ассоциируются с нарастанием ОДН, полиорганной недостаточности (ПОН) и летальностью, что подчёркивает патогенетическую значимость нарушения межэндотелиальных взаимодействий [16]. Сетевой анализ биомаркеров показывает, что sICAM-1 занимает центральное положение в системе медиаторов, связывающих эндотелиальную дисфункцию с системным воспалительным и органным ответом, что позволяет рассматривать адгезивную активацию эндотелия как самостоятельное звено патогенеза ПОРДС, а не вторичный эпифеномен.

Существенным компонентом эндотелиального повреждения при ПОРДС является утрата антикоагулянтных свойств сосудистой выстилки. Повышение уровней растворимого тромбомодулина (sTM) у детей с тяжёлой ОДН отражает структурную травму эндотелия и ассоциируется с неблагоприятными исходами, включая летальность и нарастание ПОН [17]. В патофизиологическом контексте это указывает на формирование условий для микрососудистого тромбоза и регионарной гипоперфузии, которые усугубляют перфузионно-диффузионный дефицит и поддерживают рефрактерную гипоксемию при ПОРДС.

Дополнительным подтверждением системного характера эндотелиального поражения служат данные о роли оси рецептора конечных продуктов гликирования (RAGE). Повышение концентрации растворимого рецептора RAGE (sRAGE) у детей с ПОРДС ассоциируется не только с выраженностью нарушения оксигенации, но и с тяжестью экстрапульмональной органной дисфункции, что отличает его от маркеров преимущественно альвеолярного эпителиального повреждения [18]. Эти наблюдения позволяют рассматривать активацию RAGE-зависимых сигнальных путей как компонент интегративного патогенетического механизма, связывающего повреждение лёгких с системным воспалением и эндотелиальной дисфункцией.

Экспериментальные модели дополняют клинические данные, демонстрируя причинную роль эндотелиальной дисфункции в формировании повреждения лёгких. В исследованиях на животных показано, что активация сигнального пути ангиопэтин-1/Tie2 способствует стабилизации эндотелиального барьера, снижению выраженности сосудистой проницаемости и ограничению повреждения лёгочной ткани [19]. Эти результаты подтверждают, что эндотелий является не только мишенью повреждения, но и потенциальной точкой патогенетического воздействия при ПОРДС.

Таким образом, эндотелиальная дисфункция при ПОРДС формирует самостоятельный и патогенетически значимый контур заболевания, включающий деградацию гликокаликса, активацию адгезивных и коагуляционных механизмов, микрососудистые нарушения и вовлечение системных сигнальных путей. Совокупность этих процессов определяет тяжесть перфузионно-диффузионного дефицита, устойчивость гипоксемии и склонность к развитию ПОН, что делает эндотелиальное звено ключевым объектом для пересмотра традиционных патофизиологических представлений о ПОРДС.

Митохондриальная дисфункция и энергетическая несостоятельность при ПОРДС.

Современные представления о патогенезе ПОРДС всё в большей степени смещаются от изолированного анализа вентиляционно-перфузионных нарушений к рассмотрению глубинных расстройств клеточной энергетики. Центральное место в этом контексте занимает митохондриальная дисфункция, формирующая состояние тканевой гипоксии при формально сохранённой или частично восстановленной доставке кислорода. Таким образом, гипоксемия при ПОРДС приобретает характер не только дыхательной, но и метаболической недостаточности.

С позиций системной патофизиологии именно митохондриальная энергетическая недостаточность может рассматриваться как ключевой механизм ограничения обратимости ПОРДС. Даже при частичном восстановлении доставки кислорода сохранение нарушений окислительного

фосфорилирования формирует состояние функциональной тканевой гипоксии, не устраняемой респираторной поддержкой.

Экспериментальные и трансляционные исследования показывают, что при остром повреждении лёгких нарушается сопряжение окислительного фосфорилирования с потребностями клетки в аденозинтрифосфате (АТФ), что приводит к снижению энергетического потенциала альвеолярных и эндотелиальных клеток. В моделях острого повреждения лёгких выявлено накопление митохондриальных повреждающих молекулярных паттернов (mitochondrial damage-associated molecular patterns, mtDAMPs), включая митохондриальную ДНК и окисленные белки, способных усиливать воспалительную активацию и поддерживать патологический каскад независимо от первичного повреждающего фактора [20]. С патофизиологической точки зрения это указывает на переход митохондрий из энергетического органоида в источник сигналов повреждения.

Существенным звеном энергетической недостаточности при ПОРДС является нарушение регуляции митохондриального метаболизма и утилизации субстратов. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что подавление митохондриального синтеза АТФ сопровождается активацией инфламмосомы NLRP3 (NLR family pyrin domain containing 3) и усилением воспалительного ответа в лёгочной ткани [21]. В этой модели митохондриальная дисфункция предшествует воспалительной активации, что позволяет рассматривать энергетический дефицит как первичное патогенетическое событие, а воспаление — как вторичный, усиливающий фактор.

Клинические и биомаркерные исследования подтверждают значимость митохондриального звена при ПОРДС. Систематический анализ маркеров митохондриальной дисфункции показал, что повышение уровней циркулирующей митохондриальной ДНК, продуктов окислительного стресса и нарушений редокс-гомеостаза ассоциируется с тяжестью ОДН и неблагоприятными исходами [22]. Эти данные указывают на то, что митохондриальная дисфункция носит не локальный, а системный характер, вовлекая как лёгочную ткань, так и экстрапульмональные органы.

Отдельного внимания заслуживают механизмы митофагии — селективного удаления повреждённых митохондрий. В экспериментальных моделях показано, что активация регуляторных факторов транскрипции, в частности RUNX1 (runt-related transcription factor 1), способствует усилению митофагии, снижению накопления дефектных митохондрий и ослаблению воспалительного повреждения лёгких [23]. Нарушение этих адаптивных механизмов при ПОРДС может способствовать прогрессированию энергетической недостаточности и переходу процесса в необратимую фазу.

Функциональная значимость митохондриальной дисфункции подтверждается и экспериментами по восстановлению энергетического потенциала клеток. В доклинических моделях ПОРДС показано, что перенос митохондрий, полученных из мезенхимальных стромальных клеток, приводит к улучшению эндотелиальной функции, снижению сосудистой проницаемости и частичному восстановлению микроциркуляции [24]. Эти данные подчёркивают причинную роль митохондриальной недостаточности в формировании сосудистых и дыхательных нарушений.

Особое значение митохондриальная дисфункция приобретает в неонатальных моделях острого повреждения лёгких. Показано, что модуляция редокс-чувствительных сигнальных путей, включая ось TXNIP (thioredoxin-interacting protein) – NLRP3, позволяет уменьшить выраженность митохондриального стресса, снизить воспалительную активацию и ограничить повреждение лёгочной ткани [25]. В патофизиологическом контексте это подчёркивает уязвимость энергетического обмена в раннем возрасте и его вклад в тяжесть течения ПОРДС.

В совокупности представленные данные позволяют рассматривать митохондриальную дисфункцию и энергетическую несостоятельность как один из ключевых патогенетических контуров ПОРДС. Нарушение окислительного фосфорилирования, накопление повреждённых митохондрий, активация воспалительных сигнальных путей и недостаточность митофагии формируют состояние тканевой гипоксии, не устраняемое исключительно респираторной поддержкой. Это определяет необходимость включения энергетического звена в патофизиологическую модель ПОРДС и создаёт основу для дальнейшего пересмотра критериев обратимости процесса.

Нарушение центральной нейрогенной регуляции дыхания при ПОРДС.

В патогенезе ПОРДС у детей существенное значение приобретают нарушения центральной нейрогенной регуляции дыхательного акта, выходящие за рамки адаптационных реакций на гипоксемию и механическое повреждение лёгочной ткани. В отличие от взрослых, у детей система центральной регуляции дыхания характеризуется функциональной незрелостью, высокой вариабельностью и ограниченным резервом компенсации, что определяет её уязвимость в условиях системного патологического процесса.

В рамках предлагаемой модели нарушения центральной регуляции дыхания рассматриваются не как вторичное следствие тяжёлой гипоксемии или седации, а как компонент системного гипоксически-ишемического каскада. Несостоятельность дыхательных центров в этих условиях усиливает энергетическую перегрузку дыхательной мускулатуры и замыкает патологический контур ОДН.

Исследования функционального состояния дыхательной регуляции у детей, находящихся на ИВЛ, показывают, что интенсивность центральной дыхательной импульсации нередко оказывается несоразмерной механическим возможностям дыхательной системы и текущим газообменным потребностям организма. Оценка параметров инспираторного усилия у вентилируемых детей выявляет выраженную диссоциацию между центральным дыхательным импульсом и эффективностью реализации дыхательного акта, что отражает нарушение интеграции афферентных сигналов от хеморецепторов, механорецепторов лёгких и центральных регуляторных структур [26].

Нарушение согласованности между центральной дыхательной импульсацией и периферическим выполнением дыхательного движения подтверждается данными электромиографических исследований дыхательной мускулатуры. У детей с тяжёлой ОДН выявляется снижение нейромеханического сопряжения, проявляющееся несоответствием между электрической активностью дыхательных мышц и создаваемым дыхательным объёмом [27]. С патофизиологической точки зрения это указывает на неэффективность центральной регуляции дыхательного акта и ведёт к увеличению работы дыхания, быстрому истощению энергетических ресурсов и усугублению ОДН.

Особое значение нарушения центральной регуляции дыхания имеют в неонатальном и раннем детском возрасте. У недоношенных детей и младенцев функциональная незрелость дыхательных центров предрасполагает к нарушению ритмогенеза и координации дыхательных движений. Электромиографическая оценка активности диафрагмы в период спонтанного дыхания показывает, что несостоятельность центральной регуляции дыхательного ритма ассоциируется с нестабильностью дыхания и высокой вероятностью неудач при попытках прекращения респираторной поддержки [28]. Эти данные подчёркивают, что у данной возрастной группы нейрогенный компонент ОДН может играть ведущую роль даже при относительной сохранности структуры лёгочной ткани.

Нарушения центральной нейрогенной регуляции дыхания при ПОРДС тесно связаны с функциональным состоянием центральной нервной системы в целом. У детей с дыхательной недостаточностью нередко отмечаются расстройства сознания и делириозные состояния, сопровождающиеся дезорганизацией дыхательного ритма и утратой адекватной регуляции дыхательного акта [29, 30]. В патофизиологическом аспекте это отражает вовлечение надсегментарных структур центральной нервной системы (ЦНС) и формирование патологического контура, в котором гипоксия, энергетический дефицит и нейромедиаторные нарушения взаимно потенцируют друг друга.

С позиций патофизиологии, нарушение центральной нейрогенной регуляции дыхания при ПОРДС следует рассматривать как самостоятельное патогенетическое звено, а не как вторичное следствие тяжести заболевания. Диссоциация между центральной дыхательной импульсацией, механикой дыхания и эффективностью газообмена способствует формированию неадекватного дыхательного паттерна, усилению энергетической нагрузки на дыхательную мускулатуру и прогрессированию тканевой гипоксии. У детей, с учётом возрастных особенностей ЦНС, данный механизм может определять как тяжесть течения ПОРДС, так и ограниченность обратимости патологического процесса.

Таким образом, центральные нейрогенные механизмы нарушения дыхательного акта формируют

важный патофизиологический контур ПОРДС у детей, связывающий ОДН с системной дисфункцией ЦНС и энергетической недостаточностью. Учёт этого звена принципиально расширяет патогенетическую модель ПОРДС и обосновывает необходимость интегративного подхода к оценке тяжести и динамики заболевания.

Воспаление как вторичное и модифицирующее патофизиологическое звено при ПОРДС.

В классических представлениях о патогенезе ПОРДС воспалительный ответ длительное время рассматривался как первичный и определяющий фактор повреждения лёгочной ткани. Однако результаты исследований последних лет, выполненных преимущественно в педиатрической популяции, позволяют пересмотреть эту концепцию и рассматривать воспаление как вторичное, модифицирующее звено, формирующееся на фоне более глубоких нарушений сосудистой, энергетической и регуляторной природы.

Фенотипирование ПОРДС у детей с использованием методов кластерного анализа показало, что выраженность воспалительного ответа не является универсальным и обязательным признаком тяжёлого течения заболевания. В многоцентровом исследовании Dahmer и соавт. продемонстрировано существование по меньшей мере двух устойчивых фенотипов ПОРДС у детей, различающихся по профилю воспалительных медиаторов, степени органной дисфункции и исходам [31]. При этом гипервоспалительный фенотип характеризовался более высокими уровнями цитокинов и худшими клиническими исходами, однако значительная часть пациентов с тяжёлой ОДН относилась к фенотипу с умеренной воспалительной активацией. Эти данные указывают на то, что воспаление не является универсальным пусковым механизмом ПОРДС, а отражает один из возможных вариантов патогенетической реализации заболевания.

С позиций системной патофизиологии, воспалительный ответ при ПОРДС следует рассматривать как механизм усиления и стабилизации уже сформированного гипоксически-ишемического каскада, а не как его первопричину. В этом контексте воспаление выступает фактором, определяющим темп прогрессирования и глубину поражения, но не источник патологического процесса.

Дополнительные сведения о вторичном характере воспалительного ответа получены при анализе динамики цитокинов и маркеров тканевого повреждения у интубированных детей с ПОРДС. Исследования состава жидкости дыхательных путей показали, что спектр и уровень провоспалительных цитокинов существенно варьируют между пациентами и не всегда коррелируют с тяжестью нарушения оксигенации [32]. Это свидетельствует о том, что локальная воспалительная активация дыхательных путей может быть следствием предшествующих сосудистых и метаболических нарушений, а не их первопричиной.

Масштабное профилирование цитокинов у детей с ПОРДС также выявило избирательную активацию отдельных иммунных осей, включая интерлейкин-12p70 и интерлейкин-17A, преимущественно у пациентов с наиболее тяжёлым течением заболевания [33]. Такая селективность воспалительного ответа противоречит концепции «цитокинового шторма» как универсального механизма ПОРДС и указывает на участие специфических иммунных путей, активируемых в условиях выраженного тканевого и энергетического стресса. С патофизиологической точки зрения это согласуется с представлением о воспалении как адаптивно-патологической реакции, усиливающей уже сформировавшиеся структурно-функциональные нарушения.

Особый интерес представляют данные о связи воспалительных фенотипов с эндотелиальной активацией и нарушением микроциркуляции. В педиатрических когортах ПОРДС показано, что воспалительные маркёры тесно ассоциируются с показателями эндотелиального повреждения и органной дисфункции, а не исключительно с параметрами газообмена [34]. Это позволяет рассматривать воспалительный ответ как компонент интегративного патогенетического контура, в котором эндотелиальная дисфункция, нарушение тканевой перфузии и энергетическая недостаточность формируют условия для вторичной иммунной активации.

С позиций патофизиологии, у детей воспаление при ПОРДС следует трактовать не как первопричину заболевания, а как процесс, модулирующий его течение и исходы. Выраженность и направленность

воспалительного ответа зависят от исходного состояния сосудистого русла, метаболических резервов и функциональной зрелости регуляторных систем. В условиях ПОРДС воспаление может усиливать повреждение, стабилизировать патологические контуры и способствовать переходу процесса в необратимую фазу, однако само по себе не объясняет всей полноты клинических и патофизиологических проявлений заболевания.

Таким образом, современные данные в педиатрической популяции обосновывают пересмотр воспалительной парадигмы ПОРДС. Воспаление следует рассматривать как вторичное и переменное звено патогенеза, тесно связанное с эндотелиальной дисфункцией, микроциркуляторными нарушениями и энергетической недостаточностью. Такой подход позволяет уйти от упрощённой модели «первичного воспалительного повреждения» и формирует основу для более точной патофизиологической стратификации ПОРДС у детей.

Фенотипизация ПОРДС с позиций системной патофизиологии.

Современный этап изучения ПОРДС у детей характеризуется отказом от представления о заболевании как о патофизиологически однородном процессе. Накопленные данные убедительно свидетельствуют о существовании различных вариантов реализации патологического процесса, отличающихся по ведущим механизмам, динамике нарушений и исходам. В этой связи фенотипизация ПОРДС приобретает значение не классификационного, а патогенетического инструмента, позволяющего связать клинические проявления с глубинными системными расстройствами.

В педиатрических когортах острой гипоксемической ОДН показано, что выделяемые подфенотипы существенно различаются по исходам, даже при сопоставимой выраженности дыхательных нарушений. В частности, продемонстрировано существование подгрупп пациентов с различной степенью системного вовлечения, органной дисфункции и ответов на терапию, что указывает на неоднородность патогенеза за пределами лёгочной ткани [35]. С позиций патофизиологии это означает, что ПОРДС у детей реализуется через разные системные контуры, в которых ОДН может быть либо ведущим, либо вторичным звеном.

В рамках предлагаемой концепции фенотипы ПОРДС отражают не степень выраженности одного и того же патологического процесса, а различные конфигурации системного срыва адаптации, вовлекающие эндотелиальное, энергетическое и регуляторное звенья в различной последовательности и пропорции. Таким образом, фенотипизация приобретает патогенетический, а не описательный характер.

Попытки формализованной фенотипизации с использованием клинических и лабораторных данных подтверждают данную концепцию. Разработка и валидация моделей, основанных на данных электронных медицинских записей, позволила выделить устойчивые подфенотипы ПОРДС у детей, ассоциированные с различной летальностью, продолжительностью ИВЛ и частотой ПОН [36]. При этом различия между подфенотипами не сводились к показателям газообмена, а отражали системные особенности течения заболевания, включая степень метаболического и регуляторного напряжения.

Существенный вклад в патофизиологическую фенотипизацию вносят исследования, анализирующие особенности центральной регуляции дыхательного акта и его периферической реализации. У механически вентилируемых детей показано существование фенотипов, различающихся по соотношению центральной дыхательной импульсации и механической эффективности дыхания, а также по риску неблагоприятного течения [37]. Эти данные подчёркивают, что у части пациентов ведущим ограничивающим фактором становится не столько степень поражения лёгочной ткани, сколько несостоятельность регуляторных механизмов дыхания, что формирует особый патофизиологический вариант ПОРДС.

Дополнительное подтверждение системной природы фенотипов ПОРДС получено при анализе молекулярных сигнатур периферической крови. Использование методов машинного обучения позволило выявить характерные транскрипционные профили лейкоцитов у детей с острой гипоксемической ОДН, ассоциированные с тяжестью состояния и исходами [38]. Эти сигнатуры отражали не только воспалительную активацию, но и изменения, связанные с клеточным стрессом,

энергетическим обменом и регуляцией апоптоза, что указывает на вовлечение системных патобиологических процессов.

С позиций отечественной патофизиологии, фенотипизация ПОРДС у детей должна рассматриваться как отражение различных вариантов системного срыва адаптации. В одних случаях доминируют микроциркуляторные и эндотелиальные нарушения, в других — энергетическая недостаточность и регуляторная дезорганизация, в третьих — сочетание нескольких патогенетических контуров. При этом воспаление и гипоксемия выступают как общие проявления, но не как универсальные первопричины заболевания.

Следовательно, фенотипы ПОРДС представляют собой не клинические ярлыки, а патофизиологические модели реализации системного патологического процесса у детей. Их учёт позволяет глубже понять механизмы вариабельности течения ПОРДС, ограниченность стандартных терапевтических подходов и необходимость перехода от унифицированных схем к патогенетически обоснованной стратификации заболевания.

Концепция необратимой фазы ПОРДС.

В клиническом и патофизиологическом течении ПОРДС у детей может формироваться этап, при котором патологический процесс утрачивает обратимость, несмотря на коррекцию газообмена и применение современных методов интенсивной терапии. Данный этап целесообразно рассматривать как необратимую фазу ПОРДС, характеризующуюся стойкими структурно-функциональными изменениями лёгочной ткани и системной несостоятельностью механизмов репарации.

Данные наблюдений за детьми, перенёсшими ПОРДС, свидетельствуют о том, что даже при выживании и клинической стабилизации у части пациентов сохраняются длительные нарушения функции внешнего дыхания и качества жизни. В отдалённые сроки выявляются признаки ограничения диффузионной способности лёгких, снижения толерантности к физической нагрузке и стойких вентиляционных расстройств, что указывает на формирование остаточных структурных изменений лёгочной ткани [33]. С патофизиологической точки зрения, эти последствия отражают не замедленное восстановление, а завершившийся процесс ремоделирования, при котором нормальная архитектура аэрогематического барьера не восстанавливается.

Формирование необратимой фазы ПОРДС следует рассматривать как результат накопления и взаимного усиления нескольких патогенетических контуров. Ключевое значение приобретают длительная эндотелиальная дисфункция с нарушением микроциркуляции, персистирующая энергетическая несостоятельность клеток лёгочной ткани и срыв регуляции репаративных процессов. В этих условиях воспалительный ответ утрачивает адаптивный характер и становится фактором стабилизации патологических изменений, способствуя активации фибропролиферативных механизмов и ремоделированию межальвеолярного матрикса.

Современные обзоры, обобщающие данные педиатрических исследований, подчёркивают, что переход к необратимой фазе ПОРДС не является одномоментным событием, а представляет собой континуум, в котором утрата функциональной обратимости предшествует клиническому осознанию тяжести состояния [39]. При этом традиционные критерии оценки ОДН, ориентированные преимущественно на показатели оксигенации, оказываются недостаточными для своевременного выявления точки невозврата патологического процесса.

С позиций патофизиологии необратимая фаза ПОРДС характеризуется доминированием структурных изменений над функциональными. Газообменные нарушения на этом этапе обусловлены не столько коллабированием альвеол или экссудацией, сколько уменьшением эффективной дыхательной поверхности, утолщением аэрогематического барьера и нарушением согласованности между вентиляцией и перфузией. Эти изменения сопровождаются снижением адаптационного потенциала дыхательной системы и формированием хронических ограничений функции лёгких.

У детей особую значимость приобретает влияние необратимой фазы ПОРДС на дальнейшее развитие дыхательной системы. В условиях незавершённого альвеолярного и сосудистого роста структурные повреждения, сформировавшиеся в остром периоде заболевания, могут фиксироваться и

определять долгосрочные функциональные ограничения. Это позволяет рассматривать необратимую фазу ПОРДС не только как завершение острого патологического процесса, но и как фактор, влияющий на траекторию респираторного здоровья в последующие годы.

Таким образом, концепция необратимой фазы ПОРДС отражает переход заболевания из состояния потенциальной функциональной коррекции в стадию структурно закреплённого поражения лёгочной ткани. Осознание существования данного этапа имеет принципиальное значение для патофизиологической интерпретации течения ПОРДС у детей и подчёркивает необходимость раннего выявления признаков энергетической, микроциркуляторной и регуляторной недостаточности, предшествующих утрате обратимости процесса.

Прогрессирование ПОРДС сопровождается формированием системного порочного круга, включающего эндотелиальную дисфункцию, микроциркуляторные нарушения, снижение тканевой перфузии и нарастание митохондриальной энергетической недостаточности. Указанные изменения приводят к развитию устойчивой тканевой гипоксии, нарушению центральной регуляции дыхания и утрате адаптационных механизмов, что способствует закреплению патологического процесса и переходу его в стадию ограниченной или полной необратимости (рис. 1).

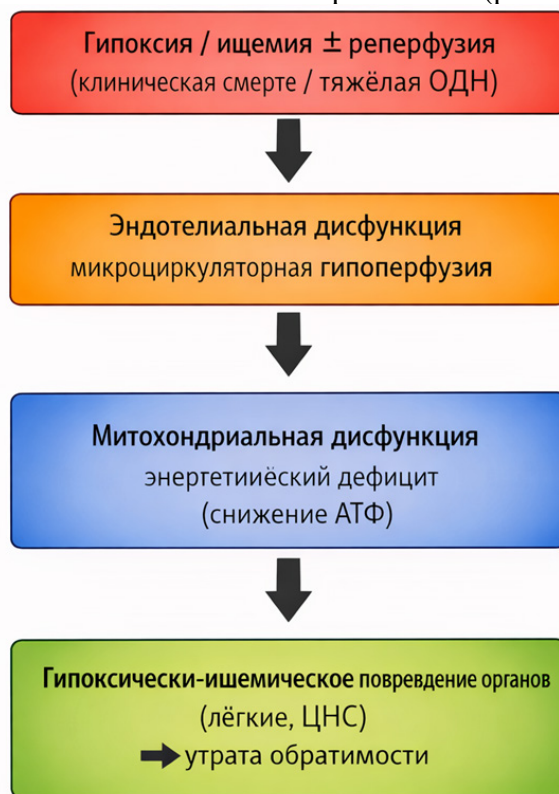


Рисунок 1. Системная схема патогенеза гипоксически-ишемического повреждения при ПОРДС

Заключение.

ПОРДС представляет собой системный патологический процесс, в котором ОДН является лишь одним из клинических проявлений глубинных нарушений регуляции, микроциркуляции и клеточной энергетики. Современные данные у детей убедительно показывают ограниченность альвеолоцентрической модели и необходимость патофизиологического подхода, учитывающего эндотелиальную дисфункцию, митохондриальную недостаточность, расстройства центральной нейрогенной регуляции дыхания и вариабельность воспалительных реакций.

Фенотипическая неоднородность ПОРДС отражает различные варианты системного срыва адаптации, определяющие тяжесть течения и исход заболевания. Воспаление в этой логике выступает преимущественно как вторичное, модифицирующее звено, а переход к необратимой фазе связан с накоплением структурных и энергетических нарушений, утратой репаративного потенциала и фиксацией патологических контуров.

Представленная патофизиологическая концепция расширяет понимание ПОРДС у детей, создаёт основу для более точной стратификации заболевания и подчёркивает необходимость раннего выявления признаков системной недостаточности, предшествующих утрате обратимости патологического процесса.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Быков Ю.В. – интерпретация данных, участие в разработке дизайна, создание критически важного интеллектуального содержания, готовность принять ответственность за все аспекты работы (30%).

Обедин А.Н. – участие в разработке дизайна, окончательное утверждение рукописи к публикации (20%).

Зинченко О.В. – сбор, анализ и интерпретация данных (20%).

Яцук И.В. – сбор, анализ и интерпретация данных (10%).

Волков Е.В. – сбор, анализ и интерпретация данных (10%).

Фишер В.В. – сбор, анализ и интерпретация данных (10%).

Информация о соответствии статьи научной дисциплине:

3.3.3. – Патологическая физиология;

3.1.12. – Анестезиология и реаниматология.

Список литературы:

1. Emeriaud G., López-Fernández Y.M., Iyer N.P. et al. Executive Summary of the Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome (PALICC-2). *Pediatr Crit Care Med.* 2023. 24. 143–168. DOI: 10.1097/PCC.0000000000003147.
2. Быков Ю.В., Обедин А.Н., Яцук И.В. и др. Острый респираторный дистресс-синдром в практике детской интенсивной терапии: учеб. пособие. Ставрополь. Изд-во СтГМУ. 2024 (а). 68 с.
3. Ito Y., Vedrenne-Cloquet M., Chang D. et al. Differentiating Lung From Chest Wall Mechanics Is Difficult Without Esophageal Manometry in Children With Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med.* 2025. 53. e2211–e2221. DOI: 10.1097/CCM.0000000000006839.
4. Yehya N., Smith L., Thomas N.J. et al. Definition, Incidence, and Epidemiology of Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: From the Second Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med.* 2023. 24. S87–S98. DOI: 10.1097/PCC.0000000000003161.
5. Cave C., Samano D., Sharma A.M. et al. Acute respiratory distress syndrome: A review of ARDS across the life course. *J Investig Med.* 2024. 72. 798–818. DOI: 10.1177/10815589241270612.
6. Carlton E.F., Yehya N. The future of paediatric acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2023. 11. 121–123. DOI: 10.1016/S2213-2600(22)00358-7.
7. Mohammadi A., De Luca D., Gauda E.B. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2025. 328. L512–L525. DOI: 10.1152/ajplung.00312.2024.
8. Tasker R.C. et al. What Is the New Research in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome Since the 2023 Consensus Conference? *Pediatr Crit Care Med.* 2025. 26. e544–e548.
9. Быков Ю.В., Обедин А.Н., Фишер В.В. и др. Острый респираторный дистресс-синдром у детей: аспекты интенсивной терапии. *Вестник Авиценны.* 2024 (b). 26. 272–283. DOI: 10.25005/2074-0581-2024-26-2-272-283.
10. Kneyber M.C.J., Khemani R.G., Bhalla A. et al. Understanding clinical and biological heterogeneity to advance precision medicine in paediatric acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2023. 11. 197–212. DOI: 10.1016/S2213-2600(22)00483-0.
11. Panetti B., Bucci I., Di Ludovico A. et al. Acute respiratory failure in children: a clinical update on diagnosis, pathophysiology and novel perspectives. *Children (Basel).* 2024. 11. 1232. DOI: 10.3390/children11101232.
12. Gonzalez-Pizarro P., Suarez-Sipmann F. et al. Acute respiratory distress syndrome definitions in adults

- and children: a comparative narrative review highlighting diagnostic gaps. *J Clin Med*. 2025. 14. 7644. DOI: 10.3390/jcm14217644.
13. Yildizdas D., Aslan N. et al. Pediatric acute respiratory distress syndrome updates in the light of the PALICC-2 guidelines: limitations of traditional paradigms. *Turk Arch Pediatr*. 2025. 60. 362–371. DOI: 10.5152/TurkArchPediatr.2025.24331.
14. Sallee C.J., Hippensteel J.A., Miller K.R. et al. Endothelial glycocalyx degradation patterns in sepsis-associated pediatric acute respiratory distress syndrome: a single center retrospective observational study. *J Intensive Care Med*. 2024. 39. 277–287. DOI: 10.1177/08850666231200162.
15. Sallee C.J., Maddux A.B., Hippensteel J.A. et al. Circulating heparan sulfate profiles in pediatric acute respiratory distress syndrome. *Shock*. 2024. 62. 496–504. DOI: 10.1097/SHK.0000000000002421.
16. Lim M.J., Whitney J.E., Sallee C.J. et al. Plasma soluble intercellular adhesion molecule-1 has a central role in biomarker network analysis and is associated with poor outcomes in two distinct pediatric cohorts of acute respiratory distress syndrome and acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 2025. 53. e1457–e1469. DOI: 10.1097/CCM.0000000000006719.
17. Monteiro A.C.C., Flori H., Dahmer M.K. et al. Thrombomodulin is associated with increased mortality and organ failure in mechanically ventilated children with acute respiratory failure: biomarker analysis from a multicenter randomized controlled trial. *Crit Care*. 2021. 25. 271. DOI: 10.1186/s13054-021-03626-1.
18. Lim M.J., Zinter M.S., Chen L. et al. Beyond the alveolar epithelium: plasma soluble receptor for advanced glycation end products is associated with oxygenation impairment, mortality, and extrapulmonary organ failure in children with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2022. 50. 837–847. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005373.
19. Salimi U., Menden H.L., Mabry S.M. et al. Angiopoietin-1 protects against endotoxin-induced neonatal lung injury and alveolar simplification in mice. *Pediatr Res*. 2022. 91. 1405–1415. DOI: 10.1038/s41390-021-01544-0.
20. Hepokoski M., Wang J., Li K. et al. Altered lung metabolism and mitochondrial DAMPs in lung injury due to acute kidney injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2021. 320. L821–L831. DOI: 10.1152/ajplung.00578.2020.
21. Xian H., Liu Y., Rundberg Nilsson A. et al. Metformin inhibition of mitochondrial ATP and DNA synthesis abrogates NLRP3 inflammasome activation and pulmonary inflammation. *Immunity*. 2021. 54. 1463–1477.e11. DOI: 10.1016/j.immuni.2021.05.004.
22. McClintock C.R., Mulholland N., Krasnodembskaya A.D. et al. Biomarkers of mitochondrial dysfunction in acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2022. 9. 1011819. DOI: 10.3389/fmed.2022.1011819.
23. Tang X., Zhong L., Tian X. et al. RUNX1 promotes mitophagy and alleviates pulmonary inflammation during acute lung injury. *Signal Transduct Target Ther*. 2023. 8. 288. DOI: 10.1038/s41392-023-01520-6.
24. Caldeira D.A.F., Silva J.D., Melo M.M. et al. Characteristics, triggers, treatments, and experimental models of neonatal acute respiratory distress syndrome. Transplantation of mesenchymal stromal cell-derived mitochondria alleviates endothelial dysfunction in pre-clinical models of acute respiratory distress syndrome. *Stem Cells Transl Med*. 2025. 14. szaf053. DOI: 10.1093/stcltm/szaf053.
25. Zhu M., Song L., Wei Y. et al. Szeto-Schiller 31 eases acute lung injury in neonatal mice with acute respiratory distress syndrome by mediating TXNIP expression and NLRP3 inflammasome activation. *Transl Pediatr*. 2025. 14. 1563–1577. DOI: 10.21037/tp-2025-16.
26. Rudolph M.W., Sietses M., Koopman A.A. et al. Airway Occlusion Pressure and P0.1 to Estimate Inspiratory Effort and Respiratory Drive in Ventilated Children. *Pediatr Crit Care Med*. 2025. 26. e498–e506. DOI: 10.1097/PCC.0000000000003697.
27. Koopman A.A., van Dijk J., Oppersma E. et al. Surface electromyography to quantify neuro-respiratory drive and neuro-mechanical coupling in mechanically ventilated children. *Respir Res*. 2023. 24. 77. DOI: 10.1186/s12931-023-02374-w.
28. Williams E.E., Arattu Thodika F.M.S., Chappelow I. et al. Diaphragmatic electromyography during a

- spontaneous breathing trial to predict extubation failure in preterm infants. *Pediatr Res.* 2022. 92. 1064–1069. DOI: 10.1038/s41390-022-02085-w.
29. Christian C.E., Kim S.S., Tobias J.D. Delirium in Pediatric Patients With Respiratory Insufficiency Requiring Noninvasive Ventilation. *J Clin Med Res.* 2022. 14. 357–363. DOI: 10.14740/jocmr4805.
 30. Fu C.H., Ju M.J., Li Y. et al. Delirium and Associated Risk Factors in Mechanically Ventilated Children: A Prospective Observational Study. *Clin Nurs Res.* 2025. 34. 427–435. DOI: 10.1177/10547738251385001.
 31. Dahmer M.K., Yang G., Zhang M. et al. Identification of phenotypes in paediatric patients with acute respiratory distress syndrome: a latent class analysis. *Lancet Respir Med.* 2022. 10. 289–297. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00382-9.
 32. Ripple M.J., Mohammad A.F., Stephenson S.T. et al. Expression Patterns of Airway Fluid Cytokines From Intubated Children With Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Explor.* 2022. 4. e0819. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000819.
 33. Wong J.J.M., Tan H.L., Zhou J. et al. Long-term pulmonary function and quality of life in children after pediatric acute respiratory distress syndrome. *Pediatr Crit Care Med.* 2024. 25. e48–e55.
 34. Yehya N., Zinter M.S., Thompson J.M. et al. Identification of molecular subphenotypes in two cohorts of paediatric ARDS. *Thorax.* 2024. 79. 128–134. DOI: 10.1136/thorax-2023-220130.
 35. Flori H.R., Zhang M., Xie J. et al. Subphenotypes Assigned to Pediatric Acute Respiratory Failure Patients Show Differing Outcomes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023. 208. 331–333. DOI: 10.1164/rccm.202301-0070LE.
 36. Balcarcel D.R., Mai M.V., Mehta S.D. et al. Development and Validation of an Electronic Health Record-Based, Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome Subphenotype Classifier Model. *Pediatr Crit Care Med.* 2025. 26. e611–e621. DOI: 10.1097/PCC.00000000000003709.
 37. Vedrenne-Cloquet M., Ito Y., Hotz J. et al. Phenotypes based on respiratory drive and effort to identify the risk factors when P0.1 fails to estimate Δ PES in ventilated children. *Crit Care.* 2024. 28. 325. DOI: 10.1186/s13054-024-05103-x.
 38. Grunwell J.R., Rad M.G., Ripple M.J. et al. Identification of a pediatric acute hypoxemic respiratory failure signature in peripheral blood leukocytes at 24 hours post-ICU admission with machine learning. *Front Pediatr.* 2023. 11. 1159473. DOI: 10.3389/fped.2023.1159473.
 39. Dincer Y., Aslan N. et al. Pediatric acute respiratory distress syndrome updates in the light of the PALICC-2 guidelines. *Turk Arch Pediatr.* 2025. 60. 362–371. DOI: 10.5152/TurkArchPediatr.2025.24331.

References:

1. Emeriaud G., López-Fernández Y.M., Iyer N.P. et al. Executive Summary of the Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome (PALICC-2). *Pediatr Crit Care Med.* 2023. 24. 143–168. DOI: 10.1097/PCC.00000000000003147.
2. Bykov Y.V., Obedin A.N., Yatsuk I.V. et al. Acute Respiratory Distress Syndrome in Pediatric Intensive Care Practice: Study Guide. Stavropol. Publishing House of Stavropol State Medical University. 2024 (a). 68 p.
3. Ito Y., Vedrenne-Cloquet M., Chang D. et al. Differentiating Lung From Chest Wall Mechanics Is Difficult Without Esophageal Manometry in Children With Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med.* 2025. 53. e2211–e2221. DOI: 10.1097/CCM.00000000000006839.
4. Yehya N., Smith L., Thomas N.J. et al. Definition, Incidence, and Epidemiology of Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: From the Second Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med.* 2023. 24. S87–S98. DOI: 10.1097/PCC.00000000000003161.
5. Cave C., Samano D., Sharma A.M. et al. Acute respiratory distress syndrome: A review of ARDS across the life course. *J Investig Med.* 2024. 72. 798–818. DOI: 10.1177/10815589241270612.
6. Carlton E.F., Yehya N. The future of paediatric acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2023. 11. 121–123. DOI: 10.1016/S2213-2600(22)00358-7.
7. Mohammadi A., De Luca D., Gauda E.B. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2025. 328. L512–L525.

DOI: 10.1152/ajplung.00312.2024.

8. Tasker R.C. et al. What Is the New Research in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome Since the 2023 Consensus Conference? *Pediatr Crit Care Med*. 2025. 26. e544–e548.
9. Bykov Y.V., Obedin A.N., Fisher V.V. et al. Acute Respiratory Distress Syndrome in Children: Aspects of Intensive Care. *Avicenna Bulletin*. 2024 (b). 26. 272–283. DOI: 10.25005/2074-0581-2024-26-2-272-283.
10. Kneyber M.C.J., Khemani R.G., Bhalla A. et al. Understanding clinical and biological heterogeneity to advance precision medicine in paediatric acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2023. 11. 197–212. DOI: 10.1016/S2213-2600(22)00483-0.
11. Panetti B., Bucci I., Di Ludovico A. et al. Acute respiratory failure in children: a clinical update on diagnosis, pathophysiology and novel perspectives. *Children (Basel)*. 2024. 11. 1232. DOI: 10.3390/children11101232.
12. Gonzalez-Pizarro P., Suarez-Sipmann F. et al. Acute respiratory distress syndrome definitions in adults and children: a comparative narrative review highlighting diagnostic gaps. *J Clin Med*. 2025. 14. 7644. DOI: 10.3390/jcm14217644.
13. Yildizdas D., Aslan N. et al. Pediatric acute respiratory distress syndrome updates in the light of the PALICC-2 guidelines: limitations of traditional paradigms. *Turk Arch Pediatr*. 2025. 60. 362–371. DOI: 10.5152/TurkArchPediatr.2025.24331.
14. Sallee C.J., Hippensteel J.A., Miller K.R. et al. Endothelial glycocalyx degradation patterns in sepsis-associated pediatric acute respiratory distress syndrome: a single center retrospective observational study. *J Intensive Care Med*. 2024. 39. 277–287. DOI: 10.1177/08850666231200162.
15. Sallee C.J., Maddux A.B., Hippensteel J.A. et al. Circulating heparan sulfate profiles in pediatric acute respiratory distress syndrome. *Shock*. 2024. 62. 496–504. DOI: 10.1097/SHK.0000000000002421.
16. Lim M.J., Whitney J.E., Sallee C.J. et al. Plasma soluble intercellular adhesion molecule-1 has a central role in biomarker network analysis and is associated with poor outcomes in two distinct pediatric cohorts of acute respiratory distress syndrome and acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 2025. 53. e1457–e1469. DOI: 10.1097/CCM.00000000000006719.
17. Monteiro A.C.C., Flori H., Dahmer M.K. et al. Thrombomodulin is associated with increased mortality and organ failure in mechanically ventilated children with acute respiratory failure: biomarker analysis from a multicenter randomized controlled trial. *Crit Care*. 2021. 25. 271. DOI: 10.1186/s13054-021-03626-1.
18. Lim M.J., Zinter M.S., Chen L. et al. Beyond the alveolar epithelium: plasma soluble receptor for advanced glycation end products is associated with oxygenation impairment, mortality, and extrapulmonary organ failure in children with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2022. 50. 837–847. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005373.
19. Salimi U., Menden H.L., Mabry S.M. et al. Angiopoietin-1 protects against endotoxin-induced neonatal lung injury and alveolar simplification in mice. *Pediatr Res*. 2022. 91. 1405–1415. DOI: 10.1038/s41390-021-01544-0.
20. Hepokoski M., Wang J., Li K. et al. Altered lung metabolism and mitochondrial DAMPs in lung injury due to acute kidney injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2021. 320. L821–L831. DOI: 10.1152/ajplung.00578.2020.
21. Xian H., Liu Y., Rundberg Nilsson A. et al. Metformin inhibition of mitochondrial ATP and DNA synthesis abrogates NLRP3 inflammasome activation and pulmonary inflammation. *Immunity*. 2021. 54. 1463–1477.e11. DOI: 10.1016/j.immuni.2021.05.004.
22. McClintock C.R., Mulholland N., Krasnodembskaya A.D. et al. Biomarkers of mitochondrial dysfunction in acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2022. 9. 1011819. DOI: 10.3389/fmed.2022.1011819.
23. Tang X., Zhong L., Tian X. et al. RUNX1 promotes mitophagy and alleviates pulmonary inflammation during acute lung injury. *Signal Transduct Target Ther*. 2023. 8. 288. DOI: 10.1038/s41392-023-01520-6.
24. Caldeira D.A.F., Silva J.D., Melo M.M. et al. Characteristics, triggers, treatments, and experimental models of neonatal acute respiratory distress syndrome. Transplantation of mesenchymal stromal cell-

- derived mitochondria alleviates endothelial dysfunction in pre-clinical models of acute respiratory distress syndrome. *Stem Cells Transl Med.* 2025. 14. szaf053. DOI: 10.1093/stcltm/szaf053.
25. Zhu M., Song L., Wei Y. et al. Szeto-Schiller 31 eases acute lung injury in neonatal mice with acute respiratory distress syndrome by mediating TXNIP expression and NLRP3 inflammasome activation. *Transl Pediatr.* 2025. 14. 1563–1577. DOI: 10.21037/tp-2025-16.
26. Rudolph M.W., Sietses M., Koopman A.A. et al. Airway Occlusion Pressure and P0.1 to Estimate Inspiratory Effort and Respiratory Drive in Ventilated Children. *Pediatr Crit Care Med.* 2025. 26. e498–e506. DOI: 10.1097/PCC.0000000000003697.
27. Koopman A.A., van Dijk J., Oppersma E. et al. Surface electromyography to quantify neuro-respiratory drive and neuro-mechanical coupling in mechanically ventilated children. *Respir Res.* 2023. 24. 77. DOI: 10.1186/s12931-023-02374-w.
28. Williams E.E., Arattu Thodika F.M.S., Chappelow I. et al. Diaphragmatic electromyography during a spontaneous breathing trial to predict extubation failure in preterm infants. *Pediatr Res.* 2022. 92. 1064–1069. DOI: 10.1038/s41390-022-02085-w.
29. Christian C.E., Kim S.S., Tobias J.D. Delirium in Pediatric Patients With Respiratory Insufficiency Requiring Noninvasive Ventilation. *J Clin Med Res.* 2022. 14. 357–363. DOI: 10.14740/jocmr4805.
30. Fu C.H., Ju M.J., Li Y. et al. Delirium and Associated Risk Factors in Mechanically Ventilated Children: A Prospective Observational Study. *Clin Nurs Res.* 2025. 34. 427–435. DOI: 10.1177/10547738251385001.
31. Dahmer M.K., Yang G., Zhang M. et al. Identification of phenotypes in paediatric patients with acute respiratory distress syndrome: a latent class analysis. *Lancet Respir Med.* 2022. 10. 289–297. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00382-9.
32. Ripple M.J., Mohammad A.F., Stephenson S.T. et al. Expression Patterns of Airway Fluid Cytokines From Intubated Children With Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Explor.* 2022. 4. e0819. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000819.
33. Wong J.J.M., Tan H.L., Zhou J. et al. Long-term pulmonary function and quality of life in children after pediatric acute respiratory distress syndrome. *Pediatr Crit Care Med.* 2024. 25. e48–e55.
34. Yehya N., Zinter M.S., Thompson J.M. et al. Identification of molecular subphenotypes in two cohorts of paediatric ARDS. *Thorax.* 2024. 79. 128–134. DOI: 10.1136/thorax-2023-220130.
35. Flori H.R., Zhang M., Xie J. et al. Subphenotypes Assigned to Pediatric Acute Respiratory Failure Patients Show Differing Outcomes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023. 208. 331–333. DOI: 10.1164/rccm.202301-0070LE.
36. Balcarcel D.R., Mai M.V., Mehta S.D. et al. Development and Validation of an Electronic Health Record-Based, Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome Subphenotype Classifier Model. *Pediatr Crit Care Med.* 2025. 26. e611–e621. DOI: 10.1097/PCC.0000000000003709.
37. Vedrenne-Cloquet M., Ito Y., Hotz J. et al. Phenotypes based on respiratory drive and effort to identify the risk factors when P0.1 fails to estimate Δ PES in ventilated children. *Crit Care.* 2024. 28. 325. DOI: 10.1186/s13054-024-05103-x.
38. Grunwell J.R., Rad M.G., Ripple M.J. et al. Identification of a pediatric acute hypoxemic respiratory failure signature in peripheral blood leukocytes at 24 hours post-ICU admission with machine learning. *Front Pediatr.* 2023. 11. 1159473. DOI: 10.3389/fped.2023.1159473.
39. Dincer Y., Aslan N. et al. Pediatric acute respiratory distress syndrome updates in the light of the PALICC-2 guidelines. *Turk Arch Pediatr.* 2025. 60. 362–371. DOI: 10.5152/TurkArchPediatr.2025.24331.

Сведения об авторах:

- 1. Быков Юрий Витальевич**, к.м.н., доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии с курсом ДПО, e-mail: yubykov@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>.
- 2. Обедин Александр Николаевич**, д.м.н., заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии с курсом ДПО, e-mail: volander@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9990-7272>.
- 3. Зинченко Олег Васильевич**, к.м.н., доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии с курсом

ДПО, e-mail: regionar2008@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4729-5101>.

4. **Яцук Иван Викторович**, к.м.н., доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии с курсом ДПО, e-mail: yatsukiv@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5482-8581>.
5. **Волков Евгений Владимирович**, к.м.н., доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии с курсом ДПО, e-mail: volkov26@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9841-6930>.
6. **Фишер Василий Владимирович**, к.м.н., доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии с курсом ДПО, e-mail: vvfisher26@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1494-1613>.

Author information:

1. **Буков Ю.В.**, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with a course of additional professional education, e-mail: yubukov@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>.
2. **Obedin A.N.** Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Anesthesiology, Intensive Care with the course of additional professional education, e-mail: volander@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9990-7272>.
3. **Zinchenko O.V.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care with the course of additional professional education, e-mail: regionar2008@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4729-5101>.
4. **Yatsuk I.V.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care with the course of additional professional education, e-mail: yatsukiv@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5482-8581>.
5. **Volkov E.V.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care with the course of additional professional education, e-mail: volkov26@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9841-6930>.
6. **Fischer V.V.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care with the course of additional professional education, e-mail: vvfisher26@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1494-1613>.

Информация

Дата опубликования – 27.04.26