

# Искусственная вентиляция легких у взрослых пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом

Официальные клинические рекомендации Американского торакального общества, Европейского общества интенсивной терапии и Общества критических состояний в медицине

*По материалам: Fan E., Del Sorbo L., Goligher E.C., Hodgson C.L., Munshi L., Walkey A.J., Adhikari N.K.J., Amato M.B.P., Branson R., Brower R.G., Ferguson N.D., Gajic O., Gattinoni L., Hess D., Mancebo J., Meade M.O., McAuley D.F., Pesenti A., Ranieri V.M., Rubenfeld G.D., Rubin E., Seckel M., Slutsky A.S., Talmor D., Thompson B. T., Wunsch H., Uleryk E., Brozek J., Brochard L.J. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2017; 195 (9): 1253–1263. DOI: 10.1164/rccm.201703-0548ST*

## Резюме

В представленном документе собрана доказательная информация об использовании искусственной вентиляции легких (ИВЛ) у взрослых пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС). **Методы.** Многопрофильным коллективом выполнены систематический обзор и метаанализ исследований по данной теме. Для разработки клинических рекомендаций использовалась система GRADE. **Результаты.** Всем больным с ОРДС настоятельно рекомендуется ИВЛ с низкими дыхательными объемами (4–8 мл / кг должной массы тела) и низким инспираторным давлением (плато давления < 30 см вод. ст.) (средняя уверенность в оценке результата). Пациентам с тяжелым ОРДС настоятельно рекомендуется принимать положение тела лежа на животе в течение > 12 ч в сутки (средняя уверенность в оценке результата). Для больных со среднетяжелым или тяжелым ОРДС настоятельно не рекомендуется использовать высокочастотную осцилляторную вентиляцию в повседневной практике (высокая уверенность в оценке результата); желательнее применять более высокое положительное давление в конце выдоха (средняя уверенность в оценке результата) и маневры рекрутирования альвеол (низкая уверенность в оценке результата). Необходимы дополнительные доказательства для разработки однозначных рекомендаций по использованию экстракорпоральной мембранной оксигенации при тяжелом ОРДС. **Заключение.** Коллективом авторов сформулирована целесообразность рекомендаций по отдельным методам вентиляционной коррекции у взрослых пациентов с ОРДС. Врачи, занимающиеся лечением больных с ОРДС, должны индивидуально подходить к выбору терапии у каждого пациента, особенно по вопросам, в отношении которых разработаны условные рекомендации.

**Ключевые слова:** острый респираторный дистресс-синдром у взрослых, искусственная вентиляция легких, клинические рекомендации, дыхательный объем, давление в конце выдоха, инспираторное давление, экстракорпоральная мембранная оксигенация.

Для цитирования: Искусственная вентиляция легких у взрослых пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом. Официальные клинические рекомендации Американского торакального общества, Европейского общества интенсивной терапии и Общества критических состояний в медицине. *Пульмонология*. 2018; 28 (4): 399–410. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-28-4-399-410

## Mechanical Ventilation in Adults with Acute Respiratory Distress Syndrome

An Official Clinical Guideline of American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine

*Adopted from: Fan E., Del Sorbo L., Goligher E.C., Hodgson C.L., Munshi L., Walkey A.J., Adhikari N.K.J., Amato M.B.P., Branson R., Brower R.G., Ferguson N.D., Gajic O., Gattinoni L., Hess D., Mancebo J., Meade M.O., McAuley D.F., Pesenti A., Ranieri V.M., Rubenfeld G.D., Rubin E., Seckel M., Slutsky A.S., Talmor D., Thompson B. T., Wunsch H., Uleryk E., Brozek J., Brochard L.J. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2017; 195 (9): 1253–1263. DOI: 10.1164/rccm.201703-0548ST*

## Abstract

**The aim** of this guideline is to provide clinical recommendation on the use of mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). **Methods.** This guideline is based on systematic review and metaanalysis of available literature on the use of mechanical ventilation in adult patients with ARDS. Results. All patients with ARDS should be mechanically ventilated with the use of lower tidal volumes (4–8 ml/kg predicted bodyweight) and lower inspiratory pressures (plateau pressure, 30 cm H<sub>2</sub>O). In severe ARDS, the prone positioning for more than 12 h/d is strongly recommended. In patients with moderate to severe ARDS, routine use of high-frequency oscillatory ventilation is not recommended;

a conditional recommendation has been developed for the use of higher positive end-expiratory pressure and recruitment maneuvers. CuOP – ently, there is not enough evidence for the use of extracorporeal membrane oxygenation in patients with severe ARDS. **Conclusions.** Practical recommendations on selected methods to coOP – ect ventilation disturbances in adult patients with ARDS have been developed. Clinicians involved in the management of patients with ARDS should use personalized approach to the treatment of these patients.

**Key words:** acute respiratory distress syndrome, adults, mechanical ventilation, guideline, end-expiratory pressure, tidal volume, inspiratory pressure, extracorporeal membrane oxygenation.

For citation: Mechanical Ventilation in Adults with Acute Respiratory Distress Syndrome. An Official Clinical Guideline of American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (4): 399–410 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-399-410

## Обзор рекомендаций

Целью данных клинических рекомендаций (КР) является анализ существующих сегодня доказательств применения аппаратной вентиляции легких и сопутствующих лечебных методик у взрослых пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС). В клинической практике, особенно в отдельных специфических ситуациях, важно учитывать не только качество каждой рекомендации, но и ее значение для больного, а также предпочтения самого пациента в лечении. Ни в одних КР невозможно учесть все индивидуальные особенности конкретного пациента и течения заболевания, поэтому врачи, больные, руководители здравоохранения и другие стороны, участвующие в лечении ОРДС у взрослых, не должны воспринимать данные КР как обязательные к исполнению. Наконец, в данных КР собрана информация только о больных с ОРДС, поэтому нет оснований экстраполировать эти рекомендации на больных с острой гипоксемической дыхательной недостаточностью другой этиологии или на всех пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

### Резюме рекомендаций:

1. Сильные рекомендации разработаны для следующих методов лечения ОРДС: ИВЛ с использованием низких дыхательных объемов (НДО) (4–8 мл / кг должной массы тела – ДМТ) и низким инспираторным давлением (плато давления < 30 см вод. ст.) (средняя уверенность в оценке результата);
  - положение тела лежа на животе в течение > 12 ч в сутки при тяжелом ОРДС (средняя уверенность в оценке результата).
2. Разработаны сильные рекомендации **против** следующих методов лечения ОРДС:
  - высокочастотная осцилляторная вентиляция (ВЧОВ) в повседневной практике ведения среднетяжелого или тяжелого ОРДС (высокая уверенность в оценке результата).
3. Разработаны условные рекомендации для следующих методов лечения ОРДС:
  - высокое положительное давление в конце выдоха (средняя уверенность в оценке результата).
  - маневры рекрутирования альвеол (МРА) (низкая уверенность в оценке результата).
4. Для разработки однозначных рекомендаций по использованию (или неиспользованию) экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) при тяжелом ОРДС необходимы дополнительные доказательства.

В данных КР из-за ограниченного объема журнальной статьи не рассматривались некоторые режимы ИВЛ, например, вентиляция со сбрасываемым давлением в дыхательных путях и сопутствующие медикаментозные вмешательства, например, нейромышечная блокада. Эти вопросы войдут в будущие версии КР.

ОРДС – жизнеугрожающая форма дыхательной недостаточности, которая характеризуется воспалительным отеком легких, приводящим к тяжелой гипоксемии [1]. Тяжесть ОРДС классифицируется в соответствии со степенью гипоксемии (соотношение показателей парциального давления кислорода в артериальной крови ( $P_{aO_2}$ ) и содержания кислорода во вдыхаемом воздухе ( $FiO_2$ )):

- легкая ( $P_{aO_2} / FiO_2 = 201–300$ );
- среднетяжелая ( $P_{aO_2} / FiO_2 = 101–200$ );
- тяжелая ( $P_{aO_2} / FiO_2 \leq 100$ ) [2].

ОРДС встречается достаточно часто, сопровождается высокой летальностью и представляет собой важную проблему здравоохранения [3–5]. Несмотря на многолетние исследования, выбор методов лечения при этом заболевании ограничен; обычно лечение, основанное на симптоматической терапии, направленной на поддержание жизненно важных функций, направлено на патологический процесс, приведший к ОРДС [6] и [7]. С учетом того, что ИВЛ может вызвать потенциальное повреждение легких, современные исследования фокусируются на вентиляционных методиках и других лечебных мероприятиях, направленных на уменьшение т. н. вентиляционного повреждения легких (ВПЛ) [8]. Важно, что ОРДС не всегда распознается клиницистами, а эффективные методы лечения не используются [5]. Таким образом, существует потенциал для улучшения исходов ОРДС за счет улучшения использования терапевтических методов с доказанной эффективностью.

## Методы

### Состав авторского коллектива

Авторами данных КИ явилась многопрофильная группа исследователей (Комитет) с участием клинических эпидемиологов, физиологов и методистов разных специальностей, а также больных, перенесших ОРДС. На основе опыта каждого из членов авторского коллектива они были разделены на 3 подкомитета, отдельно выделен методический подкомитет в составе председателя, 2 экспертов по систематиче-

ским обзорам и методам составления КР и медицинского библиотекаря. В состав каждого подкомитета входил хотя бы один старший исследователь, осуществлявший руководство, и хотя бы один младший исследователь, оказывавший помощь в разработке рекомендаций и перенимавший клинический, исследовательский и методологический опыт у ведущих специалистов в данной области. Комитет возглавляли совместно член Американского торакального общества (*American Thoracic Society – ATS*) и члены Европейского общества интенсивной терапии и Общества критических состояний в медицине.

### Достижение соглашения и раскрытие конфликта интересов

Членами Комитета подписано положение о конфликте интересов. Вначале каждого собрания членов Комитета сопредседатель запрашивал информацию о вновь появившихся конфликтах интересов. Интересы ATS и Европейского общества интенсивной терапии и Общества критических состояний в медицине, а также любые коммерческие источники пополнения фондов этих обществ не влияли на разработку данных КР.

### Совещания

На совещании Комитета во время Международной конференции ATS в Филадельфии (Пенсильвания, США, 2013) обсуждались цели данного проекта и определены конкретные клинические вопросы, требующие рассмотрения в данных КР. Методист ATS представил обзор системы GRADE для оценки силы рекомендаций. Предварительные результаты были представлены на Международном симпозиуме по интенсивной терапии и неотложной медицине в Брюсселе (Бельгия, 2014). Наконец, на Международной конференции в Сан-Диего (Калифорния, США, 2014) экспертами Комитета проанализировано резюме доказательств и разработан 1-й вариант КР. Отдельные вопросы, включая дополнительный поиск литературы, синтез доказательств и окончательный вариант рекомендаций, обсуждались по телефону и электронной почте.

### Формулировка клинических проблем

Отобраны 6 клинических проблем, относящихся к вентиляционным методам ведения пациентов с ОРДС, находящихся в критическом состоянии. Для каждой клинической проблемы определены объективные показатели и их влияние на исход заболевания (от «не имеет значения» до «крайне важное значение» в соответствии с системой GRADE) [9]. Примером значимого показателя является летальность. Такая градация показателей нужна для того, чтобы сконцентрировать внимание на показателях, наиболее значимых для больного, переносащего ОРДС, и преодолеть возможные разногласия при принятии клинических решений.

### Поиск литературы

Поиск литературы проводился по каждой из отобранных клинических проблем [10–15]. Проанализированы опубликованные систематические обзоры с помощью системы AMSTAR [16]. Также проводился поиск в базах данных MEDLINE, ENBASE, Регистре контролируемых исследований *Cochrane*, базе данных абстрактов обзоров OvidSP, CINAHL (EBSCOHost) и *Web of Science (Thomson Reuters)*, начиная с даты последнего систематического обзора (август 2016 г.), без языковых ограничений. Кроме того, члены Комитета могли включать в обзор любые другие исследования, не выявленные при целенаправленном поиске.

Рандомизированные исследования и систематические обзоры выявлялись двумя независимыми экспертами по названиям и абстрактам. Эти же эксперты оценивали, насколько полный текст статьи соответствует нужной теме. Разногласия между экспертами разрешались достижением единого мнения. Риск систематических ошибок оценивался по методу Кокрейновского сотрудничества, который позволяет оценивать качество рандомизации, степень «ослепления» исследователей в отношении распределения пациентов по группам и оценки конечных показателей, полноту итоговых данных и т. д. [17].

### Обзор доказательств и разработка клинических рекомендаций

Резюме доказательств по каждой клинической проблеме готовили эксперты Рабочей группы на основании принципов GRADE [18] ([www.guideline-development.org](http://www.guideline-development.org)). Резюме доказательств рассматривались всеми членами Рабочей группы, которые при необходимости вносили свои коррективы.

Затем членами Рабочей группы суммировались результаты рандомизированных исследований, сопоставимых по выборкам больных, вмешательствам и конечным показателям. В некоторых рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) у больных экспериментальной группы применялись различные вентиляционные методики, результаты которых объединялись (например, вентиляция с НДО, высоким положительным давлением в конце выдоха (ПДКВ), МРА. При таком подходе ограничивался основной анализ каждой клинической проблемы по методу PICO (*Patient or population – пациент или популяция, Intervention – вмешательство, Comparison – сравнение, Outcomes – исходы*). Все метаанализы выполнялись при использовании модели случайных эффектов в программе *RevMan 5.2 (Cochrane Collaboration, Оксфорд, Великобритания)*. Бинарные показатели представлялись как отношение рисков (ОР) с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ), непрерывные показатели – как взвешенная средняя разница с 95%-ным ДИ. В анализ включались все данные, соответствовавшие критериям включения. Суммарный анализ, представленный в данном документе, может отличаться от других опубликованных метаанализов из-за разных критериев отбора исследований для анализа. Уверенность в оценке результата по каждому показателю оценивалась по системе GRADE [19]. Рандомизированные исследования с высоким каче-

ством доказательств оценивались по риску систематических ошибок, нестабильности результатов, косвенности доказательств, неточности результатов и публикационным искажениям. Качество исследований могло повыситься при большой величине эффекта и дозовой зависимости результата. В целом уверенность в оценке результата по каждому показателю подразделялась на высокую, среднюю, низкую и очень низкую.

Для каждой рекомендации группой экспертов определялся уровень доказательности на основании системы GRADE с учетом качества доказательств, баланса между желательными и нежелательными последствиями вмешательства, значения для больного, приемлемости для всех сторон и клинической доступности. Все рекомендации явились результатом консенсуса. При совместном рассмотрении рекомендаций Комитетом учитывался уровень доказательности по системе GRADE и дополнительные доказательства, включая уровень опубликованного исследования и метаанализ индивидуальных данных больного, а также соответствующие физиологические исследования, после чего вырабатывалась окончательная рекомендация и определялся ее статус — сильная или условная, за или против вмешательства. Сила рекомендации устанавливалась по принципам GRADE [20]. Для сильных рекомендаций использовалась фраза «Эксперты рекомендуют...», для условных — «Эксперты полагают...». Рекомендации, имеющие одинаковую силу, не должны интерпретироваться как одинаковые по значению, поскольку сила каждой рекомендации — результат сочетанного анализа множества разных факторов.

Таким образом, одинаковая сила рекомендаций может быть определена по разным причинам, например, одна рекомендация могла быть признана условной из-за очень низкой уверенности в оценке результата, а другая — из-за отсутствия уверенности в том, что потенциальная польза от ее применения превышает риск нежелательных последствий для данного больного.

## Рекомендации по отдельным клиническим проблемам

### Клиническая проблема 1. Следует ли применять искусственную вентиляцию легких у больных с низким дыхательным объемом и низким инспираторным давлением при остром респираторном дистресс-синдроме?

**Введение.** Поддерживающая терапия с ИВЛ остается краеугольным камнем ведения пациентов с ОРДС. Однако ИВЛ сама по себе может вызвать или усугубить повреждение легких, усилить недостаточность других органов и спровоцировать летальный исход у больного с ОРДС. Это предположение стало причиной изучения вентиляционных методик, направленных на ослабление ВПЛ.

**Резюме доказательств.** В 9 РКИ ( $n = 1\ 629$ ) методики ИВЛ с ограничением дыхательного объема (4–8 мл / кг ДМТ:  $50,00 \pm 0,91$  кг (рост — 152,4 см) — для мужчин и  $45,5 \pm 0,91$  кг (рост — 152,4 см) — для

женщин) и инспираторного давления (давление плато < 30 см вод. ст., определяемое как давление, измеренное через 0,5 с инспираторной паузы) сравнивались с традиционными методиками (дыхательным объемом 10–15 мл / кг ДМТ) [21–28]. Средний ( $\pm$  стандартное отклонение) дыхательный объем в группе НДО составил  $6,8 \pm 1,2$  мл / кг ДМТ по сравнению с  $11,4 \pm 1,1$  мл / кг ДМТ в группе традиционной вентиляции. Из основного анализа были исключены РКИ, в которых методика НДО комбинировалась с высоким ПДКВ, но эти исследования были включены в стратифицированный анализ чувствительности [21, 22]. Летальность среди больных, получавших НДО или традиционную ИВЛ, достоверно не различалась (7 исследований ( $n = 1\ 481$ ); ОР — 0,87; 95%-ный ДИ — 0,70–1,08; средняя уверенность). Достоверной разницы по частоте баротравмы (3 исследования ( $n = 1\ 029$ ); ОР — 0,96; 95%-ный ДИ — 0,67–1,37; низкая уверенность) и числу дней без вентиляции (2 исследования ( $n = 977$ ) — на 0,03 дня без вентиляции больше; 95%-ный ДИ — (–5,88) — 5,95; низкая уверенность) между группами также не получено. Методом метарегрессии выявлена достоверная обратная взаимосвязь между более высоким градиентом дыхательного объема (разница между дыхательными объемами в группах НДО и контрольных группах) и относительным риском летальности, связанным с НДО ( $p = 0,002$ ), — в исследованиях с более высокой разницей между дыхательными объемами риск летальности был ниже в группах НДО. По результатам анализа чувствительности, в который также были включены исследования с комбинацией методик НДО и высокого ПДКВ, показано значительное снижение летальности на фоне методики НДО (9 исследований ( $n = 1\ 629$ ); ОР — 0,80; 95%-ный ДИ — 0,66–0,98). По сравнению с исследованиями, в которых не использовалась комбинация НДО и высокого ПДКВ, летальность при комбинированной методике ИВЛ снижалась в большей степени (ОР — 0,58; 95%-ный ДИ — 0,41–0,82;  $p = 0,05$ ).

**Рекомендации.** Эксперты рекомендуют использовать методику ограничения дыхательного объема (4–8 мл / кг ДМТ) и инспираторного давления (давление плато < 30 см вод. ст.) у взрослых больных с ОРДС, получающих ИВЛ (сильная рекомендация, средняя уверенность в оценке результата).

**Обоснование и внедрение.** Несмотря на то, что по данным основного анализа достоверной разницы в летальности не выявлено, границы ДИ совпали с наибольшим эффектом от вмешательства [29]; это подтверждает, что НДО могут снизить относительный риск летального исхода максимально на 30 %. Более того, в дополнительный анализ, в который были включены метарегрессия и анализ чувствительности, вошли все исследования (9 исследований;  $n = 1\ 629$ ), при этом получено подтверждение клинически значимой пользы от НДО. Методом метарегрессии влияния разницы между дыхательными объемами в экспериментальных и контрольных группах на летальность в каждом РКИ подтвержден дозо-

зависимый эффект НДО [30, 31]. Начальные дыхательные объемы устанавливались на уровне 6 мл / кг ДМТ и могли повышаться до 8 мл / кг ДМТ при развитии двойного триггирования пациента или если инспираторное давление в дыхательных путях снижалось менее ПДКВ [25]. Таким образом, сильная рекомендация относительно НДО основана на средней уверенности в оценке влияния вмешательства на имеющий большое значение исход (летальность) и результатах дополнительного анализа и средней уверенностью в том, что нежелательные последствия вмешательства будут умеренно выраженными и что их можно избежать.

**Направления дальнейших исследований.** Баланс между потенциальной пользой и риском нежелательных последствий спонтанного дыхания у пациентов с ОРДС не изучался. Предполагается, что преимуществами спонтанного дыхания являются более хорошая оксигенация, более однородная аэрация, снижение потребности в седации и риска вентиляционной дисфункции диафрагмы [32]. Однако при этом не всегда возможно жестко контролировать дыхательный объем и инспираторное давление. Более того, в некоторых исследованиях предполагалось, что ранний перевод больного с ОРДС на управляемое дыхание уменьшает риск ВПЛ и при этом снижается летальность [33–35]. Это распространенная и сложная проблема в ведении пациентов с ОРДС. Для ее решения требуются клинические исследования со сравнением больных с ОРДС на спонтанном дыхании с частичной вспомогательной вентиляцией и на ИВЛ с жестким контролем дыхания. Кроме этого, чтобы выяснить, будет ли дальнейшее уменьшение дыхательного объема (например, < 4–6 мл / кг ДМТ) или плато инспираторного давления связано с более выраженным улучшением важных для больного исходов заболевания, необходимы РКИ [30, 36]. Наконец, в недавнем наблюдательном исследовании с использованием индивидуальных данных пациентов из нескольких РКИ показано, что движущее давление (*driving pressure*) ( $\Delta P$  = давление плато – ПДКВ) является более точным прогностическим фактором исхода ОРДС, чем дыхательный объем или давление плато в отдельности [37]. Для оценки того, насколько вентиляционные методики, направленные на снижение  $\Delta P$ , более эффективны по сравнению с таковыми, направленными на дыхательный объем или давление плато, необходимы дальнейшие исследования.

## Клиническая проблема 2. Должна ли искусственная вентиляция легких при остром респираторном дистресс-синдроме проводиться в положении больного лежа на животе?

**Введение.** ИВЛ в прональном (лежа на животе) положении больного оценивалась как методика, улучшающая оксигенацию и рекрутирование легких при ОРДС. Механизмы, благодаря которым ИВЛ при прональном положении пациента достигает лучших результатов при ОРДС, включают улучшение вентиляционно-перфузионного отношения, повышение

конечного экспираторного легочного объема и снижение риска ВПЛ за счет более равномерного распределения дыхательного объема в легких и изменения механики движений грудной стенки [38]. В ранних исследованиях продемонстрировано улучшение оксигенации [39, 40], однако это не отразилось на летальности. Тем не менее по результатам дополнительного (*post-hoc*) анализа в подгруппах больных с более тяжелым поражением легких (например, с более тяжелой гипоксемией) доказаны преимущества ИВЛ при прональном положении больного [41].

**Резюме доказательств.** ИВЛ в прональном положении оценивалась в 8 РКИ ( $n = 2\ 129$ ; ОР – 0,84; 95%-ный ДИ – 0,68–1,04; средняя уверенность) [39, 40, 42–47], по результатам которых достоверных различий в летальности больных, вентилируемых в положении лежа на животе или на спине, не выявлено. Однако при анализе подгрупп, отличавшихся по длительности пребывания больного в прональном положении, тяжести ОРДС и одновременной вентиляции с НДО, летальность снижалась при длительности пребывания пациента в прональном положении > 12 ч в сутки (5 исследований ( $n = 1\ 002$ ); ОР – 0,74; 95%-ный ДИ – 0,56–0,99; высокая уверенность) и у лиц со среднетяжелым или тяжелым ОРДС (5 исследований ( $n = 1\ 006$ ); ОР – 0,74; 95%-ный ДИ – 0,54–0,99; средняя уверенность;  $p = 0,05$  для обоих случаев). Более того, экспертами проведен метаанализ индивидуальных данных больных из 4 ранних РКИ, в котором получена более низкая летальность у больных с тяжелым ОРДС [14]. Позже этот результат был подтвержден в исследовании PROSEVA (среднее  $\pm$  стандартное отклонение  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 = 100 \pm 30$  в группе лиц, вентилируемых в прональном положении) [47]. Прональное положение больного было достоверно связано с более высокой частотой обтурации эндотрахеальной трубки (3 исследования ( $n = 1\ 594$ ); ОР – 1,76; 95%-ный ДИ – 1,24–2,50; средняя уверенность) и развитием пролежней (3 исследования ( $n = 1\ 109$ ); ОР – 1,22; 95%-ный ДИ – 1,06–1,41; высокая уверенность). Достоверных различий в частоте баротравмы (4 исследования ( $n = 988$ ); ОР – 0,77; 95%-ный ДИ – 0,48–1,24; средняя уверенность) не выявлено.

**Рекомендации.** Эксперты рекомендуют использовать прональное положение в течение > 12 ч в сутки у взрослых больных с тяжелым ОРДС (сильная рекомендация, уверенность в оценке результата – от средней до высокой).

**Обоснование и внедрение.** Эта сильная рекомендация основана на средней / высокой уверенности в оценке высокозначимого показателя (летальности) по результатам анализа подгрупп, а также анализа индивидуальных показателей пациентов, и на средней / высокой уверенности в том, что нежелательные последствия данной методики (обтурация эндотрахеальной трубки и пролежни) – не очень серьезные. Конечно, следует стремиться к тому, чтобы избежать и этих осложнений, но положительные эффекты данной методики перевешивают ее нежелательные

последствия. В то же время не все члены Комитета согласились с оценкой данной рекомендации как сильной, а не условной. Двое членов Комитета аргументировали свое несогласие тем, что сила рекомендации основана на анализе подгрупп в рамках единственного клинического исследования, а потенциальными рисками методики ИВЛ в прональном положении являются не только обтурация эндотрахеальной трубки и пролежни, но и повышенная потребность в седации и ограничение подвижности больного. Наконец, отсутствует согласие между экспертами об условной рекомендации по использованию ИВЛ в прональном положении у больных со среднетяжелым ОРДС ( $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 - 101-150$ ) на основании критериев включения в исследовании PROSEVA [47] и низкой уверенности в балансе между желательными и нежелательными последствиями данной методики у лиц данной подгруппы.

**Направления дальнейших исследований.** РКИ последних лет, в которых продемонстрировано существенное уменьшение летальности больных с ОРДС, были выполнены в экспертных центрах с участием врачей, имеющих опыт проведения ИВЛ в прональном положении [47]. В связи с этим важно разработать специальную тактику внедрения данной методики в клиническую практику всех центров, участвующих в ведении больных с тяжелым ОРДС. Пока неизвестно, что обеспечивает протективное влияние на легкие — более высокое ПДКВ или прональное положение. В исследованиях с использованием пронального положения также применялись средние уровни ПДКВ [48]. Для оценки положительных эффектов более высокого ПДКВ во время ИВЛ в прональном положении больного требуются дальнейшие исследования.

### Клиническая проблема 3. Должны ли пациенты с острым респираторным дистресс-синдромом получать высокочастотную осцилляционную вентиляцию?

**Введение.** При ВЧОВ применяются новые механизмы альвеолярной вентиляции, которые позволяют доставлять очень небольшие дыхательные объемы при более высоком среднем давлении в дыхательных путях [49]. ВЧОВ представляет собой привлекательный режим протекции легких за счет одновременно рекрутирования коллабированных участков легких и минимизации сжатия и растяжения легочной ткани во время дыхательного цикла [50, 51]. При проведении ВЧОВ требуется специальный опыт, больные должны находиться в состоянии глубокой седации для исключения спонтанного инспираторного усилия. В целом влияние ВЧОВ на исход ОРДС неоднозначно [13].

**Резюме доказательств.** ВЧОВ оценивалась в 6 РКИ ( $n = 1\,715$ ) [52–57]. Из основного анализа, проведенного членами Комитета, были исключены исследования, в которых комбинировались разные методики ИВЛ (например, ВЧОВ с высоким ПДКВ) либо не разрешалось использование НДО в контрольных группах [52, 54, 55]. В основном анализе не получено

достоверной разницы в летальности между больными с ВЧОВ и контрольными группами (3 исследования ( $n = 1\,371$ ); ОР — 1,14; 95%-ный ДИ — 0,88–1,48; высокая уверенность) [53, 56, 57]. Даже при включении в анализ результатов всех 6 исследований разница в летальности оставалась недостоверной (6 исследований ( $n = 1\,705$ ); ОР — 0,94; 95%-ный ДИ — 0,71–1,24; низкая уверенность). Однако экспертами учитывались доказательства, полученные в РКИ с использованием НДО и высокого ПДКВ в контрольной группе и получена значительно более высокая летальность на фоне применения ВЧОВ (ОР — 1,41; 95%-ный ДИ — 1,12–1,79) [57], а также в большем практическом РКИ, в котором преимуществ ВЧОВ не показано (корректированное отношение шансов — 1,03; 95%-ный ДИ — 0,75–1,40) [56]. Также отсутствовали достоверные различия по оксигенации через 24 ч вентиляции (5 исследований ( $n = 1\,583$ ); парциальное напряжение кислорода — на 10 мм рт. ст. выше; 95%-ный ДИ — (–16) — 27 мм рт. ст.; средняя уверенность; напряжение углекислого газа через 24 ч вентиляции (5 исследований ( $n = 1\,591$ ) — на 1 мм рт. ст. выше (95%-ный ДИ — (–3) — 5 мм рт. ст.; средняя уверенность) или частоте баротравмы (2 исследования ( $n = 673$ ); ОР — 1,15; 95%-ный ДИ — 0,61–2,17; средняя уверенность).

**Рекомендации.** Эксперты рекомендуют не использовать ВЧОВ в повседневной практике лечения больных со среднетяжелым или тяжелым ОРДС (сильная рекомендация, уверенность в оценке результата — от средней до высокой).

**Обоснование и внедрение.** Данная КР основана преимущественно на результатах 2 многоцентровых РКИ последнего времени — в одном сообщается о существенном негативном влиянии ВЧОВ [57], в другом улучшения на фоне ВЧОВ не получено [56]. В сочетании с результатами собственного мета-анализа эта сильная рекомендация проистекает из средней / высокой уверенности в оценке влияния вмешательства на высокочастотные исходы (летальность) и из средней / высокой уверенности в том, что данное вмешательство вызывает значительные нежелательные последствия, избежание которых важно для пациента.

**Направления дальнейших исследований.** Учитывая недостаточный положительный эффект и потенциальный вред от ВЧОВ при ОРДС, продемонстрированный в большинстве РКИ последних лет, дальнейшие исследования этой методики должны проводиться после ее существенных изменений. Результаты могут измениться при понижении среднего давления в дыхательных путях для устранения их перерастяжения и гемодинамической нестабильности; возможной титрации среднего давления в дыхательных путях в зависимости от индивидуальной респираторной механики конкретного больного, например, от транспульмонального давления [58]; изменении частотных характеристик [45]. Наконец, необходимо уточнить роль ВЧОВ как экстренной терапии больных с тяжелым ОРДС и рефрактерной гипоксемией. Ожидается публикация результатов

метаанализа индивидуальных данных больных (IPDMA), принимавших участие в РКИ последних лет с применением ВЧОВ [56, 57], показания к применению этой методики при этом могут быть уточнены.

#### Клиническая проблема 4. Должны ли больные с острым респираторным дистресс-синдромом получать искусственную вентиляцию легких с более высоким или более низким положительным давлением в конце выдоха?

**Введение.** Несмотря на то, что при высоком ПДКВ может улучшиться рекрутирование альвеол, уменьшиться сдавление и растяжение легочной ткани при вентиляции, что может предотвратить ателектотравму у некоторых пациентов с ОРДС, потенциальный риск такого подхода заключается в повреждении легких за счет перерастяжения альвеол в конце выдоха, увеличении внутрипульмонального шунтирования крови, увеличении «мертвого» пространства и повышении легочного сосудистого сопротивления, что приводит к развитию легочного сердца.

**Резюме доказательств.** Более высокое ПДКВ по сравнению с более низким оценивалось в 8 РКИ ( $n = 2\,728$ ) [21, 22, 59–64]. Среднее ПДКВ  $\pm$  стандартное отклонение составило  $15,16 \pm 3,6$  см вод. ст. в группе высокого ПДКВ vs  $9,1 \pm 62,7$  см вод. ст. в группе низкого ПДКВ в 1-й день вентиляции. Из основного анализа экспертами исключены 2 исследования, в которых у контрольных больных не использовались НДО с низким ПДКВ [21, 22]. Не получено достоверной разницы в летальности у больных, получавших более высокое ПДКВ, по сравнению с более низким ПДКВ (6 исследований ( $n = 2\,580$ ); ОР – 0,91; 95%-ный ДИ – 0,80–1,03; средняя уверенность) [59–64]. Применение вентиляции с высоким ПДКВ не сопровождалось существенными различиями в частоте баротравмы, недостаточности других органов или числе дней без вентиляции по сравнению с методиками с низким ПДКВ (средняя уверенность). Оксигенация ( $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ ) была достоверно выше в группах больных, в рандомизированном порядке получавших более высокое ПДКВ (на 61 мм рт. ст. выше; 95%-ный ДИ – 46–77 мм рт. ст.). Однако при разработке данных КР экспертами учтены также результаты метаанализа IPDMA, в который были включены 3 крупных РКИ [65], согласно которым показана более низкая летальность среди больных со среднетяжелым или тяжелым ОРДС ( $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 200$ ), получавших в рандомизированном порядке более высокое ПДКВ (корректированный ОР – 0,90; 95%-ный ДИ – 0,81–1,00) при отсутствии достоверного влияния на летальность больных с легким ОРДС (корректированный ОР – 1,29; 95%-ный ДИ – 0,91–1,83;  $p = 0,02$  при сравнении с подгруппой среднетяжелого / тяжелого ОРДС).

**Рекомендации.** Эксперты полагают, что взрослые больные со среднетяжелым и тяжелым ОРДС должны получать ИВЛ с более низким ПДКВ (условная рекомендация, средняя уверенность в оценке результата).

**Обоснование и внедрение.** Учитывая важные преимущества метаанализа IPDMA перед традиционными метаанализами [66], данная рекомендация основана прежде всего на его результатах, которые подтверждают существенное снижение летальности у больных со среднетяжелым и тяжелым ОРДС [65]. В связи с тем, что в метаанализе IPDMA сочетались многочисленные разные методики, его результаты трудно применять в клинической практике. Целесообразно начать такую работу с внедрения методик с более высоким ПДКВ, которые использовались в большинстве РКИ, включенных в метаанализ IPDMA (например, в исследованиях ALVEOLI [59], LOV [60], ExPRESS [61]). Важно, что изменения ПДКВ влияют на инспираторное давление плато, и врачи должны оценивать риск и пользу повышения ПДКВ для каждого конкретного больного, если давление плато  $\geq 30$  см вод. ст. В сочетаниях с результатами метаанализа, выполненного экспертами, данная условная рекомендация сформулирована на основании средней уверенности в небольшом влиянии данного вмешательства на высокозначимые исходы заболевания (летальность) и средней уверенности в том, что нежелательные исходы, связанные с данным вмешательством, незначительны и стремление избежать их не имеет большого значения.

**Направления дальнейших исследований.** Наилучший способ подбора ПДКВ для пациентов с ОРДС остается неясным. Учитывая нестабильную эффективность подхода, при котором ПДКВ корректируется по уровню оксигенации [59, 60], предлагаются другие методы, основанные на легочной механике или визуализации легких, которые нуждаются в оценке в новых исследованиях [67]. Альтернативной стратегией может быть индивидуализированная титрация ПДКВ по целевому уровню транспульмонального давления плато. В пилотном РКИ с подбором ПДКВ по транспульмональному давлению были получены многообещающие результаты [62]. В настоящее время готовится крупное многоцентровое РКИ (EPVent2, *ClinicalTrials.gov* NCT01681225). Разработка и валидизация простых методов оценки рекрутирования легких, таких как реакция оксигенации на ПДКВ [68, 69], могут помочь в выявлении пациентов с ОРДС, у которых более высокое ПДКВ даст положительный результат с наибольшей вероятностью, и могут использоваться для отбора больных в дальнейшие РКИ по изучению эффектов высокого ПДКВ [32].

#### Клиническая проблема 5. Должны ли методики маневров рекрутирования альвеол использоваться у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом?

**Введение.** У больных с ОРДС развиваются ателектазы, в частности из-за увеличения веса легких за счет альвеолярного и интерстициального отека [70]. Ателектазы усиливают повреждение легких при ИВЛ в связи с уменьшением легочного объема, участвующего в дыхании [22], и усилением давления на границе ателектазированного и аэрированного уча-

стков легкого и участков альвеол, участвующих и не участвующих в дыхательном цикле [23]. Уменьшить ателектазирование легкого и повысить легочный объем в конце выдоха можно благодаря высокому ПДКВ или МРА легких [70–72]. К МРА относятся транзиторное повышение давления в дыхательных путях для «открытия» (рекрутирования) коллабированного легкого и увеличения количества альвеол, участвующих в дыхании [73]. Описано множество маневров рекрутирования, в т. ч. пролонгированное высокое постоянное давление в дыхательных путях (30–40 мм вод. ст.), прогрессивное повышение ПДКВ при постоянном ведущем давлении [63] и высокое ведущее давление [74]. МРА обычно приводят к кратковременному физиологическому улучшению, включая уменьшение внутрилегочного шунтирования и повышение легочного комплаенса [72, 73], но также могут сопровождаться осложнениями, в т. ч. гемодинамической нестабильностью и баротравмой [74].

**Резюме доказательств.** МРА оценивались в 6 исследованиях ( $n = 1\,423$ ) [21, 60, 63, 64, 75, 76]. Виды МРА значительно различались в разных исследованиях, и из основного анализа, выполненного экспертами, были исключены 5 исследований, в которых МРА применялись вместе с высоким ПДКВ [21, 60, 63, 64, 75]. В единственном оставшемся исследовании, в котором не использовались комбинированные методики ИВЛ, применение МРА было связано со значительным снижением летальности (1 исследование ( $n = 110$ ); ОР – 0,62; 95%-ный ДИ – 0,39–0,98; низкая уверенность) [76]. При анализе результатов всех 6 исследований при использовании МРА также существенно снижалась летальность (6 исследований ( $n = 1\,423$ ); ОР – 0,81; 95%-ный ДИ – 0,69–0,95; средняя уверенность). Несмотря на то, что в 5 исследованиях из 6 использовалась комбинация МРА с высоким ПДКВ, неоднородность результатов отсутствовала ( $p = 0,21$ ). Использование МРА также сопровождалось более высокой оксигенацией (отношение  $PaO_2 / FiO_2$ ) через 24 ч вентиляции (6 исследований ( $n = 1\,400$ ); на 52 мм рт. ст. выше; 95%-ный ДИ – 23–81; низкая уверенность), при этом снижалась потребность в экстренной терапии (2 исследования ( $n = 1\,003$ ); ОР – 0,64; 95%-ный ДИ – 0,35–0,93; средняя уверенность). При МРА не увеличивались частота баротравмы (4 исследования ( $n = 1\,293$ ); ОР – 0,84; 95%-ный ДИ – 0,46–1,55; низкая уверенность) и гемодинамическая нестабильность (3 исследования ( $n = 330$ ); ОР – 1,30; 95%-ный ДИ – 0,92–1,83).

**Рекомендации.** Эксперты полагают, что МРА должны использоваться у взрослых пациентов с ОРДС (условная рекомендация, уверенность в оценке результатов – от средней до высокой).

**Обоснование и внедрение.** Несмотря на то, что частота гемодинамической нестабильности (обычно называемой преходящей гипотензией) существенно различалась между исследованиями, следует с осторожностью использовать МРА у больных в состоянии гиповолемии или шока. Эта условная рекоменда-

ция основана на средней / высокой уверенности в небольшом либо умеренном влиянии на высокозначимые исходы (летальность) с учетом косвенности результатов большинства включенных в анализ исследований (в связи с сильным влиянием на результат других методик ИВЛ, применявшихся одновременно с МРА) и низкой / средней уверенности в том, что нежелательные эффекты вмешательства выражены умеренно и не имеют большого значения.

**Направления дальнейших исследований.** Остаются неизвестными оптимальные методы и время начала МРА и целевая популяция больных, а также роль одновременного изменения ПДКВ. Эти вопросы требуют дальнейших исследований. В настоящее время проводятся 2 РКИ (ART, *ClinicalTrials.gov* NCT01374022 и PHARLAP, *ClinicalTrials.gov* NCT01667146), по данным которых будет представлена дополнительная информация об эффективности МРА в повседневной практике ведения больных с ОРДС; указанные исследования могут оказать влияние на уверенность в оценке результатов применения этой методики.

#### Клиническая проблема 6. Показана ли пациентам с острым респираторным дистресс-синдромом экстракорпоральная мембранная оксигенация?

**Введение.** Вено-венозная ЭКМО (ВВ ЭКМО) – это система, забирающая кровь из крупной центральной вены и перекачивающая ее через газообменный аппарат, который насыщает кровь кислородом и удаляет из нее углекислый газ. Затем кровь реинфузируется обратно в крупную центральную вену [77]. Первоначальные результаты применения ЭКМО были неутешительными [78, 79], но затем методика экстракорпоральной поддержки была улучшена и в последние годы после обнадеживающих результатов, полученных во время пандемии гриппа А/Н1N1 (2009) [80–82], широко применяется во многих странах. Несмотря на рост применения ВВ ЭКМО у больных с ОРДС [83], доказательства эффективности этой методики ограничены, особенно при тяжелом ОРДС [79, 84].

**Резюме доказательств.** В единственном РКИ пациенты с ОРДС ( $n = 180$ ) были рандомизированы для продолжения лечения в своем стационаре с помощью традиционной ИВЛ без использования ЭКМО либо для перевода в один специализированный стационар с возможностью выполнения ВВ ЭКМО [85]. В этом исследовании различий в летальности в группах пациентов не получено (ОР – 0,75; 95%-ный ДИ – 0,53–1,06; низкая уверенность). По данным дополнительного метаанализа, в который были включены наблюдательные исследования, достоверных различий в летальности также не выявлено (8 исследований ( $n = 1\,151$ ); ОР – 0,96; 95%-ный ДИ – 0,67–1,39; очень низкая уверенность); не получено и значительной разницы по частоте жизнеугрожающих кровотечений между группами больных (3 исследования ( $n = 371$ ); ОР – 2,77; 95%-ный ДИ – 0,44–17,34; очень низкая уверенность).

**Рекомендации.** Для разработки четких КР «за» или «против» использования ЭКМО у пациентов с тяжелым ОРДС необходимы дополнительные доказательства. На промежуточном этапе эксперты рекомендуют включать больных с тяжелым ОРДС, получающих ЭКМО, в клинические исследования с оценкой клинических конечных показателей.

**Обоснование и внедрение.** В настоящее время для выработки КР по использованию ЭКМО у пациентов с ОРДС недостаточно доказательной информации. В единственном РКИ, посвященном этой проблеме [85], отмечены следующие недостатки:

- использование комбинированных конечных показателей (например, выживаемость без инвалидизации в течение 6 мес.);
- неполное применение данного вмешательства (24 % больных, рандомизированных в группу ЭКМО, не получили этого лечения);
- отсутствие стандартизованного НДО в контрольной группе;
- одновременное применение других методик ИВЛ во время транспортировки больных в специализированный стационар. В настоящее время экспертами рекомендуется применять протективную легочную вентиляцию и раннее медикаментозное лечение тяжелого ОРДС, прежде чем прибегать к ЭКМО.

**Направления дальнейших исследований.** Дальнейшие исследования нужны для подтверждения потенциальной эффективности ЭКМО у пациентов с тяжелым ОРДС, а также уточнения роли экстракорпоральной поддержки у больных с легким или среднетяжелым ОРДС [86]. В настоящее время проводится международное многоцентровое РКИ, в котором сравнивается ВВ ЭКМО и традиционная ИВЛ (EOLIA, *ClinicalTrials.gov* NCT01470703). Другой тип экстракорпоральной поддержки, такой как экстракорпоральное удаление CO<sub>2</sub> (ECCO<sub>2</sub>R), также может играть определенную роль в ультрапротективной ИВЛ у пациентов с ОРДС, т. к. позволяет еще больше уменьшить дыхательный объем и снизить давление в дыхательных путях [87, 88]. В настоящее время планируется многоцентровое пилотное исследование (дизайн – крупное многоцентровое РКИ с оценкой эффективности) по изучению возможности использования ECCO<sub>2</sub>R для уменьшения у больных со среднетяжелым / тяжелым ОРДС дыхательного объема до 4 мл / кг ДМТ (SUPERNOVA, *ClinicalTrials.gov* NCT02282657). Кроме того, вскоре планируется проведение многоцентрового исследования с изучением использования ECCO<sub>2</sub>R с целевым дыхательным объемом 3 мл / кг ДМТ у пациентов со среднетяжелой гипоксемической дыхательной недостаточностью (REST, *ClinicalTrials.gov* NCT02654327).

## Заключение

В последние десятилетия достигнуты существенные успехи в вентиляционном ведении пациентов с ОРДС. Ожидается, что в дальнейших редакциях КР будут затронуты вопросы лекарственной терапии,

направленной на облегчение ИВЛ (например, нейромышечной блокады), вспомогательных мероприятий (например, ингаляционных вазодилататоров) и других режимов вентиляции (например, вентиляция со сбрасыванием давления в дыхательных путях). Врачи, занимающиеся ведением пациентов с ОРДС, должны персонифицировать решения по лечению таких больных, особенно в вопросах, по которым разработаны только условные рекомендации, и тщательно сопоставлять пользу и риск каждого вмешательства.

Преимущества комбинированного применения методик ИВЛ, описанных в данных КР, изучены недостаточно по сравнению с их последовательным применением, поэтому такие рекомендации не включены в данный документ. В большинстве исследований последних лет, посвященных вентиляционному вмешательству, применялась ИВЛ с НДО [70]. Новые аналитические стратегии, такие как сетевой метаанализ, и новые РКИ могут предоставить дополнительную информацию по важным вопросам такого ведения. Сопоставление результатов исследований улучшится после стандартизации конечных показателей для больных, получающих ИВЛ [89]. Наконец, по мере появления новых доказательств данные КР должны обновляться.

Адаптированный перевод к. м. н. Чикиной С.Ю.

Adapted translation – Svetlana Yu. Chikina, Candidate of Medicine

## Список сокращений

- ATS (*American Thoracic Society*) – Американское торакальное общество  
 ECCO<sub>2</sub>R – экстракорпоральное удаление CO<sub>2</sub>  
 FiO<sub>2</sub> – содержание кислорода во вдыхаемом воздухе  
 PaO<sub>2</sub> – парциальное давление кислорода в артериальной крови  
 PICO (*Patient or population, Intervention, Comparison, Outcomes*) – Пациент или Популяция, Вмешательство, Сравнение, Исходы  
 ВВ ЭКМО – вено-венозная экстракорпоральная мембранная оксигенация  
 ВПЛ – вентиляционное повреждение легких  
 ВЧОВ – высокочастотная осцилляторная вентиляция  
 ДИ – доверительный интервал  
 ДМТ – должная масса тела  
 ИВЛ – искусственная вентиляция легких  
 КР – клинические рекомендации  
 МРА – маневры рекрутирования альвеол  
 НДО – низкий дыхательный объем  
 ОР – отношение рисков  
 ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром  
 ПДКВ – положительное давление в конце выдоха  
 РКИ – рандомизированное контролируемое исследование  
 ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация

## Литература / References

1. Ware L.B., Matthay M.A. The acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342 (18): 1334–1349. DOI: 10.1056/NEJM200005043421806.

2. Ranieri V.M., Rubenfeld G.D., Thompson B.T. et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012; 307 (23): 2526–2533. DOI: 10.1001/jama.2012.5669.
3. Rubenfeld G.D., Caldwell E., Peabody E. et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353 (16): 1685–1693. DOI: 10.1056/NEJMoa050333.
4. Herridge M.S., Tansey C.M., Matté A. et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364 (14): 1293–1304. DOI: 10.1056/NEJMoa1011802.
5. Bellani G., Laffey J.G., Pham T. et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA*. 2016; 315 (8): 788–800. DOI: 10.1001/jama.2016.0291.
6. Duggal A., Ganapathy A., Ratnapalan M., Adhikari N.K. Pharmacological treatments for acute respiratory distress syndrome: systematic review. *Minerva Anesthesiol.* 2015; 81 (5): 567–588.
7. Fan E., Needham D.M., Stewart T.E. Ventilatory management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *JAMA*. 2005; 294 (22): 2889–2896. DOI: 10.1001/jama.294.22.2889.
8. Slutsky A.S., Ranieri V.M. Ventilator-induced lung injury. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (22): 2126–2136. DOI: 10.1056/NEJMra1208707.
9. Guyatt G.H., Oxman A.D., Kunz R. et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J. Clin. Epidemiol.* 2011; 64 (4): 395–400. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.09.012.
10. Burns K.E., Adhikari N.K., Slutsky A.S. et al. Pressure and volume limited ventilation for the ventilatory management of patients with acute lung injury: a systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2011; 6 (1): e14623. DOI: 10.1371/journal.pone.0014623.
11. Dasenbrook E.C., Needham D.M., Brower R.G., Fan E. Higher PEEP in patients with acute lung injury: a systematic review and meta-analysis. *Respir. Care*. 2011; 56 (5): 568–575. DOI: 10.4187/respcare.01011.
12. Hodgson C., Keating J.L., Holland A.E. et al. Recruitment manoeuvres for adults with acute lung injury receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; (2): CD006667. DOI: 10.1002/14651858.CD006667.
13. Sud S., Sud M., Friedrich J.O. et al. High frequency oscillation in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome (ARDS): systematic review and meta-analysis. *Br. Med. J.* 2010; 340: c2327. DOI: 10.1136/bmj.c2327.
14. Gattinoni L., Carlesso E., Taccone P. et al. Prone positioning improves survival in severe ARDS: a pathophysiologic review and individual patient meta-analysis. *Minerva Anesthesiol.* 2010; 76 (6): 448–454.
15. Munshi L., Telesnicki T., Walkey A., Fan E. Extracorporeal life support for acute respiratory failure: A systematic review and metaanalysis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2014; 11 (5): 802–810. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201401-012OC.
16. Shea B.J., Grimshaw J.M., Wells G.A. et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC. Med. Res. Methodol.* 2007; 7: 10. DOI: 10.1186/1471-2288-7-10.
17. Higgins J.P., Altman D.G., Gøtzsche P.C. et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Br. Med. J.* 2011; 343: d5928. DOI: 10.1136/bmj.d5928.
18. Guyatt G., Oxman A.D., Akl E.A. et al. GRADE guidelines: 1. Introduction–GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J. Clin. Epidemiol.* 2011; 64 (4): 383–394. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026.
19. Balshem H., Helfand M., Schünemann H.J. et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J. Clin. Epidemiol.* 2011; 64 (4): 401–406. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.015.
20. Andrews J.C., Schünemann H.J., Oxman A.D. et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation–determinants of a recommendation's direction and strength. *J. Clin. Epidemiol.* 2013; 66 (7): 726–735. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2013.02.003.
21. Amato M.B., Barbas C.S., Medeiros D.M. et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338 (6): 347–354. DOI: 10.1056/NEJM199802053380602.
22. Villar J., Kacmarek R.M., Pérez-Méndez L., Aguirre-Jaime A. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Crit. Care Med.* 2006; 34 (5): 1311–1318. DOI: 10.1097/01.CCM.0000215598.84885.01.
23. Brochard L., Roudot-Thoraval F., Roupie E. et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome: the Multi-center Trail Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158 (6): 1831–1838. DOI: 10.1164/ajrccm.158.6.9801044.
24. Brower R.G., Shanholtz C.B., Fessler H.E. et al. Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit. Care Med.* 1999; 27 (8): 1492–1498.
25. Brower R.G., Matthay M.A., Morris A. et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342 (18): 1301–1308. DOI: 10.1056/NEJM200005043421801.
26. East T.D., Heermann L.K., Bradshaw R.L. et al. Efficacy of computerized decision support for mechanical ventilation: results of a prospective multi-center randomized trial. *Proc. AMIA Symp.* 1999: 251–255.
27. Orme J., Romney J.S., Hopkins R.O. et al. Pulmonary function and health-related quality of life in survivors of acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167 (5): 690–694. DOI: 10.1164/rccm.200206-542OC.
28. Wu G., Lu B. [The application of low tidal volume pressure-controlled ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome]. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 1998; 23 (1): 57–58 (in Chinese).
29. Guyatt G.H., Oxman A.D., Kunz R. et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence—imprecision. *J. Clin. Epidemiol.* 2011; 64 (12): 1283–1293. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2011.01.012.
30. Needham D.M., Colantuoni E., Mendez-Tellez P.A. et al. Lung protective mechanical ventilation and two year survival in patients with acute lung injury: prospective cohort study. *Br. Med. J.* 2012; 344: e2124. DOI: 10.1136/bmj.e2124.
31. Needham D.M., Yang T., Dinglas V.D. et al. Timing of low tidal volume ventilation and intensive care unit mortality in acute respiratory distress syndrome: a prospective cohort study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 191 (2): 177–185. DOI: 10.1164/rccm.201409-1598OC.
32. Gama de Abreu M., Güldner A., Pelosi P. Spontaneous breathing activity in acute lung injury and acute respiratory

- distress syndrome. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2012; 25 (2): 148–155. DOI: 10.1097/ACO.0b013e3283504bde.
33. Yoshida T., Uchiyama A., Matsuura N. et al. Spontaneous breathing during lung-protective ventilation in an experimental acute lung injury model: high transpulmonary pressure associated with strong spontaneous breathing effort may worsen lung injury. *Crit. Care Med.* 2012; 40 (5): 1578–1585. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182451c40.
  34. Yoshida T., Uchiyama A., Matsuura N. The comparison of spontaneous breathing and muscle paralysis in two different severities of experimental lung injury. *Crit. Care Med.* 2013; 41 (2): 536–545. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182711972.
  35. Papazian L., Forel J.M., Gacouin A. et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (12): 1107–1116. DOI: 10.1056/NEJMoa1005372.
  36. Hager D.N., Krishnan J.A., Hayden D.L., Brower R.G. Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when plateau pressures are not high. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172 (10): 1241–1245. DOI: 10.1164/rccm.200501-048CP.
  37. Amato M.B., Meade M.O., Slutsky A.S. et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372 (8): 747–755. DOI: 10.1056/NEJMsa1410639.
  38. Gattinoni L., Pesenti A., Carlesso E. Body position changes redistribute lung computed-tomographic density in patients with acute respiratory failure: impact and clinical fallout through the following 20 years. *Intensive Care Med.* 2013; 39 (11): 1909–1915. DOI: 10.1007/s00134-013-3066-x.
  39. Guerin C., Gaillard S., Lemasson S. et al. Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; 292 (19): 2379–2387. DOI: 10.1001/jama.292.19.2379.
  40. Taccone P., Pesenti A., Latini R. et al. Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2009; 302 (18): 1977–1984. DOI: 10.1001/jama.2009.1614.
  41. Sud S., Friedrich J.O., Taccone P. et al. Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2010; 36 (4): 585–599. DOI: 10.1007/s00134-009-1748-1.
  42. Gattinoni L., Tognoni G., Pesenti A. et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345 (8): 568–573. DOI: 10.1056/NEJMoa010043.
  43. Voggenteiter G., Aufmkolk M., Stiletto R.J. et al. Prone positioning improves oxygenation in post-traumatic lung injury – a prospective randomized trial. *J. Trauma.* 2005; 59 (2): 333–341; discussion 341–343. DOI: 10.1097/01.ta.0000179952.95921.49.
  44. Mancebo J., Fernández R., Blanch L. et al. A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173 (11): 1233–1239. DOI: 10.1164/rccm.200503-353OC.
  45. Chan M.C., Hsu J.Y., Liu H.H. et al. Effects of prone position on inflammatory markers in patients with ARDS due to community-acquired pneumonia. *J. Formos. Med. Assoc.* 2007; 106 (9): 708–716. DOI: 10.1016/S0929-6646(08)60032-7.
  46. Fernández R., Trenchs X., Klamburg J. et al. Prone positioning in acute respiratory distress syndrome: a multicenter randomized clinical trial. *Intensive Care Med.* 2008; 34 (8): 1487–1491. DOI: 10.1007/s00134-008-1119-3.
  47. Guérin C., Reignier J., Richard J.C. et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368 (23): 2159–2168. DOI: 10.1056/NEJMoa1214103.
  48. Beitler J.R., Guérin C., Ayzac L. et al. PEEP titration during prone positioning for acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care.* 2015; 19: 436. DOI: 10.1186/s13054-015-1153-9.
  49. Slutsky A.S., Drazen J.M. Ventilation with small tidal volumes. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347 (9): 630–631. DOI: 10.1056/NEJMp020082.
  50. Fessler H.E., Derdak S., Ferguson N.D. et al. A protocol for high-frequency oscillatory ventilation in adults: results from a roundtable discussion. *Crit. Care Med.* 2007; 35 (7): 1649–1654. DOI: 10.1097/01.CCM.0000269026.40739.2E.
  51. Lachmann B. Open up the lung and keep the lung open. *Intensive Care Med.* 1992; 18 (6): 319–321.
  52. Derdak S., Mehta S., Stewart T.E. et al. High-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adults: a randomized, controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (6): 801–808. DOI: 10.1164/rccm.2108052.
  53. Shah S., Findlay G. Prospective study comparing HFOV versus CMV in patients with ARDS. *Intensive Care Med.* 2004; 30 (1): S84.
  54. Bollen C.W., van Well G.T., Sherry T. et al. High frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in adult respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial [ISRCTN24242669]. *Crit. Care.* 2005; 9 (4): R430–439. DOI: 10.1186/cc3737.
  55. Mentzelopoulos S.D., Malachias S., Zintzaras E. et al. Intermittent recruitment with high-frequency oscillation/tracheal gas insufflation in acute respiratory distress syndrome. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (3): 635–647. DOI: 10.1183/09031936.00158810.
  56. Young D., Lamb S.E., Shah S. et al. High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368 (9): 806–813. DOI: 10.1056/NEJMoa1215716.
  57. Ferguson N.D., Cook D.J., Guyatt G.H. et al. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368 (9): 795–805. DOI: 10.1056/NEJMoa1215554.
  58. Henderson W.R., Dominelli P.B., Griesdale D.E. et al. Airway pressure and transpulmonary pressure during high-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *Can. Respir. J.* 2014; 21 (2): 107–111. DOI: 10.1155/2014/163293.
  59. Brower R.G., Lanken P.N., MacIntyre N. et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351 (4): 327–336. DOI: 10.1056/NEJMoa032193.
  60. Meade M.O., Cook D.J., Guyatt G.H. et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008; 299 (6): 637–645. DOI: 10.1001/jama.299.6.637.
  61. Mercat A., Richard J.C., Vielle B. et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008; 299 (6): 646–655. DOI: 10.1001/jama.299.6.646.
  62. Talmor D., Sarge T., Malhotra A. et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury.

- N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (20): 2095–2104. DOI: 10.1056/NEJMoa0708638.
63. Hodgson C.L., Tuxen D.V., Davies A.R. et al. A randomised controlled trial of an open lung strategy with staircase recruitment, titrated PEEP and targeted low airway pressures in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care.* 2011; 15 (3): R133. DOI: 10.1186/cc10249.
  64. Kacmarek R.M., Villar J., Sulemanji D. et al. Open lung approach for the acute respiratory distress syndrome: a pilot, randomized controlled trial. *Crit. Care Med.* 2016; 44 (1): 32–42. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001383.
  65. Briel M., Meade M., Mercat A. et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2010; 303 (9): 865–873. DOI: 10.1001/jama.2010.218.
  66. Stewart L.A., Tierney J.F. To IPD or not to IPD? Advantages and disadvantages of systematic reviews using individual patient data. *Eval. Health Prof.* 2002; 25 (1): 76–97. DOI: 10.1177/0163278702025001006.
  67. O’Gara B., Fan E., Talmor D.S. Controversies in the management of severe ARDS: optimal ventilator management and use of rescue therapies. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 36 (6): 823–834. DOI: 10.1055/s-0035-1564889.
  68. Grasso S., Mascia L., Del Turco M. et al. Effects of recruiting maneuvers in patients with acute respiratory distress syndrome ventilated with protective ventilatory strategy. *Anesthesiology.* 2002; 96 (4): 795–802.
  69. Goligher E.C., Kavanagh B.P., Rubenfeld G.D. et al. Oxygenation response to positive end-expiratory pressure predicts mortality in acute respiratory distress syndrome: a secondary analysis of the LOVS and ExPress trials. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 190 (1): 70–76. DOI: 10.1164/rccm.201404-0688OC.
  70. Gattinoni L., Caironi P., Cressoni M. et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 (17): 1775–1786. DOI: 10.1056/NEJMoa052052.
  71. Crotti S., Mascheroni D., Caironi P. et al. Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: a clinical study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (1): 131–140. DOI: 10.1164/ajrccm.164.1.2007011.
  72. Borges J.B., Okamoto V.N., Matos G.F. et al. Reversibility of lung collapse and hypoxemia in early acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174 (3): 268–278. DOI: 10.1164/rccm.200506-976OC.
  73. Lim S.C., Adams A.B., Simonson D.A. et al. Intercomparison of recruitment maneuver efficacy in three models of acute lung injury. *Crit. Care Med.* 2004; 32 (12): 2371–2377. DOI: 10.1097/01.CCM.0000147445.73344.3A.
  74. Fan E., Wilcox M.E., Brower R.G. et al. Recruitment maneuvers for acute lung injury: a systematic review. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (11): 1156–1163. DOI: 10.1164/rccm.200802-335OC.
  75. Huh J.W., Jung H., Choi H.S. et al. Efficacy of positive end-expiratory pressure titration after the alveolar recruitment manoeuvre in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care.* 2009; 13 (1): R22. DOI: 10.1186/cc7725.
  76. Xi X.M., Jiang L., Zhu B. Clinical efficacy and safety of recruitment maneuver in patients with acute respiratory distress syndrome using low tidal volume ventilation: a multicenter randomized controlled clinical trial. *Chin. Med. J. (Engl.)* 2010; 123 (21): 3100–3105.
  77. Del Sorbo L., Cypel M., Fan E. Extracorporeal life support for adults with severe acute respiratory failure. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (2): 154–164. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70197-8.
  78. Zapol W.M., Snider M.T., Hill J.D. et al. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure: a randomized prospective study. *JAMA.* 1979; 242 (20): 2193–2196. DOI: 10.1001/jama.1979.03300200023016.
  79. Morris A.H., Wallace C.J., Menlove R.L. et al. Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO<sub>2</sub> removal for adult respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149 (2, Pt 1): 295–305. DOI: 10.1164/ajrccm.149.2.8306022.
  80. Davies A., Jones D., Bailey M. et al. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A(H1N1) acute respiratory distress syndrome. *JAMA.* 2009; 302 (17): 1888–1895. DOI: 10.1001/jama.2009.1535.
  81. Noah M.A., Peek G.J., Finney S.J. et al. Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A(H1N1). *JAMA.* 2011; 306 (15): 1659–1668. DOI: 10.1001/jama.2011.1471.
  82. Pham T., Combes A., Chevret S. et al. Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic influenza A(H1N1)-induced acute respiratory distress syndrome: a cohort study and propensity-matched analysis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (3): 276–285. DOI: 10.1164/rccm.201205-0815OC.
  83. Barbaro R.P., Odetola F.O., Kidwell K.M. et al. Association of hospital-level volume of extracorporeal membrane oxygenation cases and mortality. Analysis of the extracorporeal life support organization registry. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 191 (8): 894–901. DOI: 10.1164/rccm.201409-1634OC.
  84. Cooper D.J., Hodgson C.L. Extracorporeal membrane oxygenation rescue for H1N1 acute respiratory distress syndrome: equipoise regained. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (3): 224–226. DOI: 10.1164/rccm.201211-2052ED.
  85. Peek G.J., Mugford M., Tiruvoipati R. et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2009; 374 (9698): 1351–1363. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61069-2.
  86. Combes A., Brodie D., Bartlett R. et al. Position paper for the organization of extracorporeal membrane oxygenation programs for acute respiratory failure in adult patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 190 (5): 488–496. DOI: 10.1164/rccm.201404-0630CP.
  87. Terragni P.P., Del Sorbo L., Mascia L. et al. Tidal volume lower than 6 ml/kg enhances lung protection: role of extracorporeal carbon dioxide removal. *Anesthesiology.* 2009; 111 (4): 826–835. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181b764d2.
  88. Bein T., Weber-Carstens S., Goldmann A. et al. Lower tidal volume strategy ( $\approx$ 3 ml/kg) combined with extracorporeal CO<sub>2</sub> removal versus 'conventional' protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS: the prospective randomized Xtravent-study. *Intensive Care Med.* 2013; 39 (5): 847–856. DOI: 10.1007/s00134-012-2787-6.
  89. Blackwood B., Clarke M., McAuley D.F. et al. How outcomes are defined in clinical trials of mechanically ventilated adults and children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189 (8): 886–893. DOI: 10.1164/rccm.201309-1645PP.

Поступила 16.09.18  
Received September 16, 2018