Анестезиология и реаниматология
2019, №6, с. 52-64
https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201906152

Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology
2019, №6, pp. 52-64
https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201906152

Персонализированная Airway Pressure Release Ventilation при остром респираторном дистресс-синдроме: патофизиологическое обоснование, клинические исследования и перспективы применения

© М.И. САВЕЛЕНОК[1,3], А.И. ЯРОШЕЦКИЙ[1], И.Д. РАЙКИН[2], В.Д. КОНАНЫХИН[1], И.А. ЗАХАРЧЕНКО[3]

[1]ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;
[2]ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия;
[3]КГБУЗ «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи» Барнаул, Россия

РЕЗЮМЕ

Airway pressure release ventilation (APRV) значительно отличается от привычных врачу режимов искусственной вентиляции легких (ИВЛ) за счет значительной инверсии соотношения вдоха и выдоха. Этот режим рекомендован для проведения ИВЛ при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС), если «традиционный» подход не позволяет добиться успеха. За последние годы стратегия настройки APRV претерпела коренные изменения, дано физиологическое обоснование новой стратегии. В статье описаны разные варианты APRV, физиология дыхания при ИВЛ в этом режиме, его влияние на вентилятор-ассоциированное повреждение легких, а также приведены данные сравнительных клинических исследований применения APRV при ОРДС.

Ключевые слова: искусственная вентиляция легких, вентиляция со сбросом давления в дыхательных путях, APRV, острый респираторный дистресс-синдром, вентилятор-индуцируемое повреждение легких.

Информация об авторах:
Савеленок М.И. — https://orcid.org/0000-0003-0367-3756
Ярошецкий А.И. — e-mail: dr.intensivist@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-1484-092X
Райкин И.Д. — https://orcid.org/0000-0001-6188-4290
Конаныхин В.Д. — https://orcid.org/0000-0002-6558-1227
Захарченко И.А. — https://orcid.org/0000-0003-4378-0513

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Савеленок М.И., Ярошецкий А.И., Райкин И.Д., Конаныхин В.Д., Захарченко И.А. Персонализированная Airway Pressure Release Ventilation при остром респираторном дистресс-синдроме: патофизиологическое обоснование, клинические исследования и перспективы применения. *Анестезиология и реаниматология*. 2019;6:52-64. https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201906152

Personalized Airway Pressure Release Ventilation for acute respiratory distress syndrome: pathophysiological rationale, clinical trials and application prospects

© M.I. SAVELENOK[1,3], A.I. YAROSHETSKIY[1], I.D. RAIKIN[2], V.D. KONANYKHIN[1], I.A. ZAKHARCHENKO[3]

[1]Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;
[2]Altai State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Barnaul, Russia;
[3]Regional Clinical Hospital for Emergency Care, Barnaul, Russia

ABSTRACT

Airway pressure release ventilation (APRV) differs from the conventional ventilation modes due to a significant inversion of the inspiratory to expiratory ratio. This mode is recommended for acute respiratory distress syndrome if the «traditional» approach is not effective. In recent years, ventilation strategy with APRV has significantly changed based and new physiological approach was justified. Various modes of APRV, respiratory physiology during ventilation in this mode, its effect on ventilator-induced lung injury and current evidence on the use of APRV for ARDS are reported in the article.

Keywords: mechanical ventilation, airway pressure release ventilation, APRV, acute respiratory distress syndrome, ventilator-induced lung injury.

Автор, ответственный за переписку: Ярошецкий А.И. — e-mail: dr.intensivist@gmail.com

Corresponding author: Yaroshetskiy A.I. — e-mail: dr.intensivist@gmail.com

Information about authors:
Savelenok M.I. — https://orcid.org/0000-0003-0367-3756
Yaroshetskiy A.I. — e-mail: dr.intensivist@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-1484-092X
Raikin I.D. — https://orcid.org/0000-0001-6188-4290
Konanykhin V.D. — https://orcid.org/0000-0002-6558-1227
Zakharchenko I.A. — https://orcid.org/0000-0003-4378-0513

TO CITE THIS ARTICLE:
Savelenok MI, Yaroshetskiy AI, Raikin ID, Konanykhin VD, Zakharchenko IA. Personalized Airway pressure release ventilation for acute respiratory distress syndrome: pathophysiological rationale, clinical trials and application prospects. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2019;6:52-64. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201906152

Airway pressure release ventilation (APRV), или вентиляция со сбросом давления в дыхательных путях, — это режим искусственной вентиляции легких (ИВЛ), характеризующийся чередованием длительного периода высокого уровня давления в дыхательных путях, занимающего около 85—95% времени всего дыхательного цикла, и короткого периода сброса давления, обеспечивающего элиминацию углекислого газа (CO_2). Величины давления в дыхательных путях во время вдоха и выдоха обозначаются соответственно как pressure high (Phigh) и pressure low (Plow), а длительность фаз дыхательного цикла — как time high (Thigh) и time low (Tlow). Теоретически длительный период поддержания высокого давления в дыхательных путях обеспечивает раскрытие и стабилизацию объема рекрутабельных альвеол, а короткий период сброса давления предотвращает их коллапс на выдохе и обеспечивает элиминацию CO_2 [1]. APRV можно считать разновидностью вентиляции с управляемым давлением (Pressure Controlled Ventilation, PCV), инвертированным соотношением вдоха и выдоха и возможностью спонтанного дыхания больного в любой фазе дыхательного цикла (как в режиме Biphasic Positive Airway Pressure — BIPAP) или разновидностью постоянного положительного давления в дыхательных путях (Constant Positive Airway Pressure, CPAP). Однако в отличие от обычного CPAP в APRV имеется регулируемая по времени фаза сброса давления в дыхательных путях, обеспечивающая адекватную элиминацию CO_2.

Эволюция режима APRV — от «почти PCV» до P-APRV

M. Stock и соавт. впервые описали режим APRV в 1987 г. [2]. В опубликованном ими исследовании авторы оценили эффективность 2 режимов ИВЛ у 10 подвергнутых анестезии собак с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), вызванным внутривенным введением олеиновой кислоты. У животных 1-й группы использовали прерывистую вентиляцию легких с положительным давлением (intermittent positive pressure ventilation, IPPV), у животных 2-й группы — ИВЛ в режиме APRV. APRV заключался в создании Thigh длительностью 1,73 с, занимающей около 60% всего дыхательного цикла при Phigh 23 см вод. ст., Tlow длительностью 1,27 с и Plow 2 см вод. ст., повторяющейся 20 раз в минуту, то есть фактически это был обычный режим PCV с небольшой инверсией вдоха к выдоху и низким PEEP. Показатели гемодинамики у животных обеих групп были идентичными. Однако у животных группы APRV были более низкие показатели уровня инспираторного давления в дыхательных путях, альвеолярного мертвого пространства и парциального CO_2 в артериальной крови ($PaCO_2$). На основании этого авторы рекомендовали использование режима APRV у пациентов с острым повреждением легких. В качестве преимуществ метода отмечались возможность спонтанного дыхания на протяжении всего дыхательного цикла, меньшая вероятность баротравмы и лучшие показатели газообмена.

В 2016 г. S. Jain и соавт. опубликовали работу с красноречивым названием «30-летняя эволюция APRV». Авторы нашли 32 экспериментальных и 28 клинических публикаций применения этого режима ИВЛ [3]. Однако проведение сравнительного анализа этих работ оказалось невозможным. В публикациях использовали настолько отличающиеся варианты настроек APRV, что можно было говорить о разных режимах ИВЛ.

Так, K. Davis Jr. и соавт. изучали влияние APRV на гемодинамику по сравнению с прерывистой принудительной вентиляцией (Intermittent Mandatory Ventilation, IMV) [4]. Thigh составляла приблизительно 3,5 с, что соответствовало примерно 60% от времени дыхательного цикла. При IMV и APRV показатели газообмена и гемодинамики не отличались, но при APRV были меньшие величины пикового давления в дыхательных путях. M. Gama de Abreu и соавт. в 2010 г. исследовали режим APRV с коротким Thigh, занимающим приблизительно 25% всего дыхательного цикла, и очень длинным Tlow [5]. S. Roy и N.M. Habashi в 2013 г. оценили в эксперименте режим APRV с длительным Thigh (около 4 с) и коротким Tlow (0,5 с). Показано, что при APRV по сравнению с IMV менее выражены гистологические признаки повреждения и отек легочной ткани, лучше сохранялся сурфактант [6].

На **рис. 1** представлена графика кривых давления в дыхательных путях при различных исследованиях с применением APRV [7].

В исследованиях режима APRV величина Phigh колебалась от 23 до 30 см вод.ст., Thigh — от 1,8 до 4,2 с, Plow от 0 до 6 см вод.ст., а Tlow — от 1,8 до 4,4 с; соответственно различными были и соотношение вдоха к выдоху, и возникающее внутреннее (auto) положительное конечное экспираторное давление (autoPEEP), и другие показатели механики респираторной системы, что делает невозможным проведение сравнительного анализа этих исследований.

Коренной перелом в подходе к физиологической настройке режима APRV произошел в 2005 г. после публикации N. Habashi и соавт. [1]. Основным отличием от предыдущих вариантов комбинирования Thigh и Tlow является то, что, по данным этих авторов, продолжительность Thigh должна составлять не менее 90% от времени дыхательного цикла, а длительность Tlow подбирается индивидуально, в зависимости от упругости (жесткости, elastance)

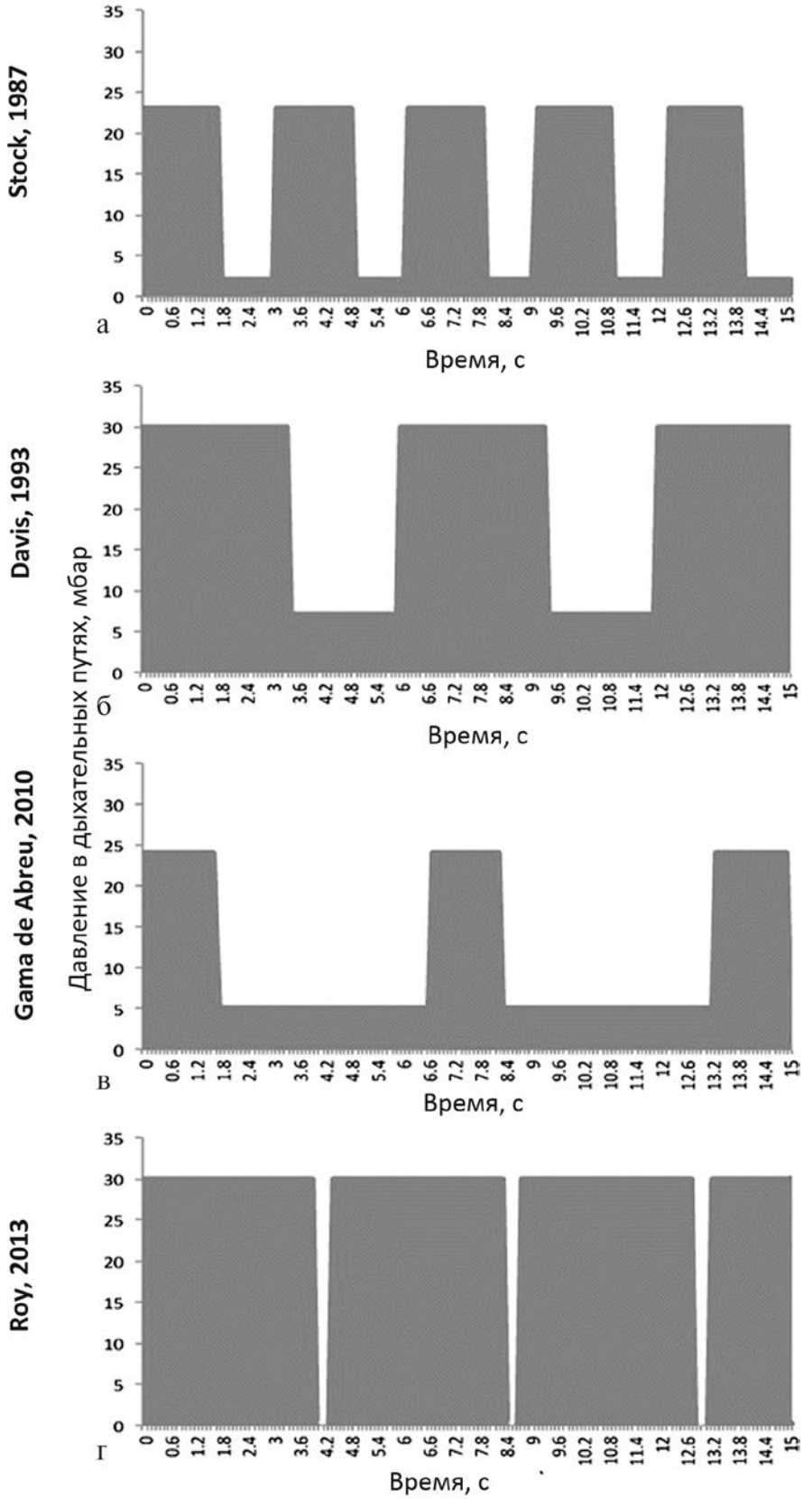

Рис. 1. **Графическое изображение кривых уровня давления в дыхательных путях при искусственной вентиляции легких, которую разные авторы называли режимом APRV [7].**

Fig. 1. **Airway pressure curves during airway pressure release ventilation [7].**

респираторной системы, влияющей на величину угла кривой потока выдоха.

Чем тяжелее поражение легочной ткани при респираторном дистресс-синдроме, тем меньше ее податливость (compliance, C) и соответственно больше упругость (elastance, E). Это приводит к уменьшению постоянной времени (t), так как $t = C \times R$, где R — сопротивление дыхательных путей, поэтому более жесткие легкие опорожняются во время выдоха быстрее. Из-за низкой постоянной времени уменьшается величина угла экспираторной кривой потока.

N. Habashi предложил регулировать длительность фазы выдоха в зависимости от скорости снижения начальной фазы экспираторного потока (Expiratory Flow Rate, EFR) **(рис. 2)**. Показано два варианта снижения скорости конечного экспираторного потока до 75% PEFR. В первом случае это произошло за 0,3 с, а во втором из-за большей постоянной времени и соответственно меньшей скорости опорожнения легких во время выдоха — за 0,5 с. При этом величина угла на кривой потока выдоха увеличилась бы с 30° до 45°.

Обосновывая свой вариант настроек режима APRV, N. Habashi выдвинул гипотезу, что длительная фаза высокого давления обеспечит максимальное открытие и стабилизацию коллабированных альвеол, а индивидуально подобранное, в зависимости от степени повреждения легочной ткани, время сброса давления эффективно предотвратит их коллапс на выдохе за счет создаваемого autoPEEP, а также улучшит элиминацию CO_2.

Исходя из предложения N. Habashi, S. Jain и соавт. в 2016 г. разделили все исследования режима APRV на 2 категории: APRV с фиксированной настройкой (fixed forms of APRV, F-APRV), в которой параметры, отвечающие за фазу сброса давления, остаются постоянными в течение всего периода ИВЛ, и персонализированную APRV (personalized forms of APRV, P-APRV), в которой отвечающие за фазу сброса давления параметры устанавливают на основе изменений в механике респираторной системы с использованием величины угла кривой потока выдоха [3, 7]. Учитывая некоторые теоретические преимущества персонализированной ИВЛ, некоторые авторы считают подход N. Habashi (=P-APRV) самым оптимальным вариантом APRV [7—10]. Есть несколько способов подбора времени сброса давления и тем самым персонализации ИВЛ (P-APRV) [1, 10, 11], но наиболее изученным и экспериментально обоснованным является подбор времени сброса давления по изменению скорости экспираторного потока. В 2018 г. P.L. Silva и соавт. предложили назвать вариант APRV по Habashi протоколом контролируемой по времени адаптивной вентиляции легких [12].

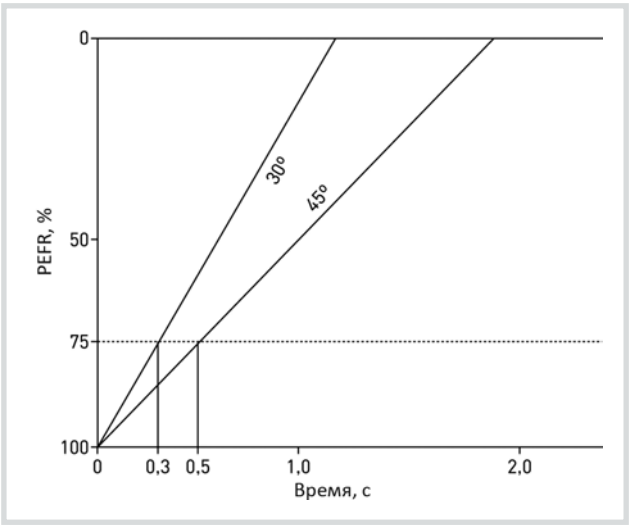

Рис. 2. **Различное время снижения уровня экспираторного потока от момента достижения пикового экспираторного потока (peak expiratory flow rate, PEFR) и разные углы наклона I фазы экспираторного потока при снижении его скорости до 75% от пикового экспираторного потока [1].**

Fig. 2. **Different duration of expiratory flow rate reduction from the moment of peak expiratory flow rate (PEFR) and different inclination angles of the first phase of expiratory flow after its reduction up to 75% of peak expiratory flow rate [1].**

Клинические рекомендации, упоминающие режим APRV, не содержат четкого протокола использования (нет ответов на вопросы: кому, когда и как?) и обычно рассматривают режим как метод терапии резерва у избранной категории пациентов. Так, в Российской Федерации, в соответствии с клиническими рекомендациями Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» (ФАР), режим APRV рекомендуют использовать как альтернативный при неэффективности протокола респираторной поддержки при ОРДС [13].

Физиологическое обоснование P-APRV

Физиология вдоха при P-APRV

Ключевым параметром P-APRV по Habashi является длительное время вдоха (Thigh) [12], обеспечивающее эффективное открытие альвеол и поддержание их в таком состоянии, так как каждая альвеола открывается в зависимости от ее критического давления открытия (от низкого к высокому) и постоянной величины времени вдоха [14, 15]. С одной стороны, основное время (90% и более) в режиме P-APRV отведено фазе верхнего, то есть инспираторного давления, что соответственно отражает процессы, происходящие на вдохе, в том числе и открытие (рекрутирование) коллабированных альвеол. С другой стороны, так как верхний уровень давления почти постоянен (CPAP или PEEP), то можно рассматривать Phigh как экспираторный феномен, направленный на поддержание альвеол в расправленном состоянии и увеличение конечного экспираторного объема больше объема закрытия альвеол. Успешное рекрутирование альвеол зависит как от уровней пороговых давлений открытия альвеол, которые различны в разных участках легочной ткани, так и от времени вдоха, так как различны и постоянные времени в разных участках легких [16—19]. Таким образом, во время маневра рекрутирования альвеол в пассивной респираторной системе независимые области легких расширяются в первую очередь до тех пор, пока приложенное давление в дыхательных путях не достигнет и не превысит порогового давления открытия зависимых единиц легкого, увеличивая угрозу чрезмерного перерастяжения уже открытых альвеол [1]. В отличие от обычной вентиляции легких в P-APRV происходит постепенное открытие альвеол в том случае, если Thigh занимает около 85—95% времени дыхательного цикла, при этом создается практически стабильно «открытое легкое» с возможностью спонтанного дыхания [1, 6, 9, 10, 12, 20]. Кроме того, в период Thigh пациенты могут контролировать частоту и продолжительность спонтанного вдоха и выдоха. Пациенты не ограничены предварительно установленным соотношением вдоха и выдоха (I/E), а спонтанные дыхатель-

ные объемы поддерживают форму потока, сходную с нормальным спонтанным дыханием [21—23]. Способность пациентов в критическом состоянии эффективно усиливать спонтанную вентиляцию в ответ на изменение метаболических потребностей обеспечивает синхронизацию во время ИВЛ и улучшение соотношения Va/Q [22, 24]. Спонтанные вдохи во время Thigh улучшают вентиляцию зависимых областей легкого посредством изменений плеврального давления, а не путем применения дополнительного давления в дыхательных путях [8]. Спонтанное дыхание в APRV приводит к заметному уменьшению кровотока в шунтирующих единицах без создания областей с низким Va/Q за счет практически полного вовлечения в процесс вентиляции незадействованных единиц легкого [21, 22, 24].

Увеличение Thigh может привести к уменьшению $PaCO_2$, несмотря на снижение количества аппаратных вдохов за счет увеличения дыхательного объема, увеличения объема открытых альвеол, улучшенного клиренса CO_2 с увеличением отношения I:E [25—28]. Несмотря на прерывистый характер вентиляции, элиминация CO_2 в легких непрерывна, так как сердечный выброс переносит CO_2 в альвеолы при условии, что альвеолы остаются постоянно открытыми [29]. Во время короткого Tlow выдыхаемый газ, обогащенный CO_2, обменивается на свежий аппаратный, тем самым регенерируя градиент давлений для диффузии CO_2. Кроме того, кардиогенное смешивание приводит к движению CO_2 к центральным отделам дыхательных путей в периоде Thigh, повышая эффективность высвобождения CO_2 во время вентиляции [30—33]. Добавление спонтанных вдохов в периоде Thigh дополнительно повышает эффективность элиминации углекислоты [34—36]. Однако попытки увеличить частоту и минутную вентиляцию путем уменьшения Thigh могут привести к снижению альвеолярной вентиляции и оксигенации, так как сокращение Thigh обусловливает снижение среднего давления в дыхательных путях. Это, в свою очередь, может привести к уменьшению альвеолярной поверхности для газообмена [1].

Радиографические наблюдения показали, что сокращения диафрагмы способствуют распределению вентиляции в зависимые, хорошо перфузированные области легких [23]. В противоположность этому полная респираторная поддержка подвергнутых анестезии пациентов с полной нейромышечной блокадой способствовала формированию ателектазов в зависимых регионах легких, что приводило к выраженному внутрилегочному шунтированию [23]. По мере продолжения рекрутирования легких происходят перераспределение и диффузия газа по градиентам концентрации. Смесь альвеолярного и инспирированного газа в анатомическом мертвом пространстве приводит к большему равновесию концентраций газа во всех областях легких, улучшению оксигенации и снижению вентиляции мертвого пространства [21].

Физиология выдоха при P-APRV

Коллапс альвеол во время выдоха определяется критическим давлением закрытия альвеол. Короткое и индивидуально подобранное в соответствии с постоянной времени респираторной системы время сброса давления при P-APRV эффективно предотвращает коллапс альвеол на выдохе. При этом время выдоха в процессе ИВЛ адаптивно меняется в соответствии с изменениями механических свойств легких и грудной стенки. В режиме P-APRV пациент способен выдыхать не только в фазу сброса давления (Plow), но и в фазу вдоха (Phigh), являющуюся, по сути, PEEP.

Режим CPAP у пациентов со сниженной функциональной остаточной емкостью легких приводит к снижению работы дыхания по преодолению «жесткости» респираторной системы за счет поддержания открытыми коллабированных альвеол. Однако при наличии у пациента ОРДС площадь участвующих в газообмене альвеол существенно снижается, и, несмотря на адекватный дыхательный объем, спонтанное дыхание, использующееся при вентиляции в CPAP, в большинстве случаев без посторонней помощи пациент не сможет регулировать метаболическую нагрузку и адекватно элиминировать CO_2 [37]. В отличие от CPAP, APRV имеет короткую фазу сброса давления в дыхательных путях, тем самым дополняя минутную вентиляцию определенным количеством аппаратных вдохов и помогая пациенту в элиминации углекислоты и снижая работу дыхания пациента.

Объем «сброса» в APRV генерируется путем кратковременного изменения давления в дыхательных путях от Phigh до Plow. Поскольку вентиляция с APRV приводит к снижению давления в дыхательных путях и уменьшению объема легких, риск перерастяжения снижается. Напротив, обычная вентиляция повышает давление в дыхательных путях, повышает объем легких, потенциально увеличивая угрозу их перерастяжения [38].

Короткое время сброса давления приводит к увеличению уровня среднего альвеолярного давления (и его аналога — уровня среднего давления в дыхательных путях), которое коррелирует со средним альвеолярным объемом и имеет решающее значение в увеличении площади задействованных в вентиляции альвеол, а соответственно, в управлении оксигенацией и альвеолярной вентиляцией [39].

Влияние на легочное воспаление и биотравму

ИВЛ способна повредить легочную ткань, вызывая высвобождение медиаторов воспаления и биотравму [40—45]. Вентилятор-индуцированное повреждение легких может привести как к локальному, так и к системному воспалительному ответу, который, вызывая дополнительные повреждения других органов и систем, значительно увеличивает летальность [40, 46—48]. Стратегия протективной ИВЛ может снизить не только регионарное воспаление легких, но и синдром системного воспалительного ответа и, как следствие, дисфункцию многих органов [12]. Поэтому одной из важнейших задач респираторной поддержки при ОРДС является не только обеспечение газообмена (как думали во второй половине XX века), но и предотвращение прогрессирования (или даже уменьшение) вентилятор-ассоциированного повреждения легких (волюмотравмы, баротравмы, ателектотравмы и их производных) и легочного воспаления [49, 50].

Влияние APRV на волюмотравму

Большинство исследователей указывают на то, что APRV приводит к увеличению дыхательного объема, доставленного аппаратом в легкие пациента, вызывая опасения, что APRV не является стратегией вентиляции с низким дыхательным объемом [6, 51, 52]. Дыхательный объем, доставленный в легкие пациента, может неточно отражать распределение этого объема по альвеолам. Например, легкое с 50% коллабированных альвеол, вентилируемое при 6 мл на 1 кг массы тела, может иметь бóльшую локальную деформацию, чем открытое легкое, вентилируемое при 10 мл на 1 кг массы тела, из-за уменьшенного ко-

личества вентилируемых альвеол в коллабируемом легком. В исследовании M. Kollisch-Singule и соавт. показано, что дыхательный объем, распределенный по альвеолам, был сходным между APRV EF-PEFR 75% и протективной ИВЛ с Vt 6 мл на 1 кг массы тела и PEEP 16 см вод.ст., но APRV EF-PEFR 75% имел значительно больший дыхательный объем, доставленный в легкие пациента [9]. Это объясняется тем, что отношение APRV EF-PEFR 75% увеличило количество альвеол, по которым был распределен Vt, доставленный в легкие. При описании волюмотравмы как потенциального источника вентилятор-индуцированного повреждения легких (ВИПЛ) важно признать, что волюмотравма не описывает топографическое распределение Vt. Следовательно, регионарная или альвеолярная волюмотравма может быть более важным показателем повреждения легких, чем объем всего легкого [53—55].

Влияние APRV на статическое и динамическое перерастяжение альвеол

В современном понимании «баротравма» и «волюмотравма» трансформированы в понятия «напряжение» (stress) и «перерастяжение» (strain) [56]. В отличие от баротравмы, в развитии которой отводили роль абсолютному значению давления в альвеолах, в понятии напряжения главная роль отводится величине транспульмонального давления (Ptp), то есть градиенту давления между альвеолой и плевральной полостью и «вентилирующему» транспульмональному давлению (transpulmonary driving pressure, PtpDP) [57—59]. Вместо понятия волюмотравмы, на основании которого основную роль отводили абсолютному значению дыхательного объема, возникло понятие перерастяжения, которое соотносит дыхательный объем с оставшимся конечным экспираторным объемом (End-Expiratory Lung Volume, EELV): strain= Vt/EELV [56]. Соответственно повреждение легких от перерастяжения альвеол при одном и том же Vt тем больше, чем меньше EELV. У здорового легкого перерастяжение альвеол возникает при достижении объема, близкого к общему объему легких, то есть при Vt близкому к общему объему легких, то есть около 30 мл/кг. Протективная ИВЛ, направленная на предотвращение коллабирования легкого на выдохе (увеличение EELV) и минимизацию strain, способна снизить риск возникновения биотравмы [60].

Следует также выделить *статическое перенапряжение* (постоянное от применения PEEP/CPAP) и *динамическое перенапряжение* — от дыхательного объема или верхнего (инспираторного) давления.

J. Brunner и M. Wysocki разработали индекс напряжения—деформации, чтобы определить оптимальный механический профиль дыхания для минимизации напряжения и перерастяжения [61]. Используя вычислительную модель, они определили, что индекс напряжения—деформации заметно увеличивается при уменьшении EELV. Снижение EELV увеличивает альвеолярный рекрутмент/дерекрутмент, тем самым указывая на то, что большие изменения легочных объемов с каждым вдохом увеличивают индекс напряжения—деформации. Подтверждая эти результаты на модели свиньи, A. Protti и соавт. индуцировали динамическую деформацию (strain), уменьшая уровень PEEP (уменьшая EELV) и увеличивая дыхательный объем [54]. Исследование, проведенное A. Protti, ясно продемонстрировало, что динамическая деформация сильнее увеличивает ВИПЛ по сравнению со статической деформацией. Макродеформация не свидетельствует о микродеформации на альвеолярном уровне. Например, небольшая глобальная деформация в легких может привести к значительно большей локальной деформации из-за неоднородности и сложной взаимозависимости альвеол, особенно в поврежденном легком [62—64]. Современное клиническое ви́дение опирается на глобальные параметры, даже если они могут отражать регионарную микромеханику легких [65]. Этот подход явно не учитывает регионарную неоднородность, однако он представляет собой наилучший из возможных подходов, учитывая ограничения современных клинических и диагностических инструментов.

Теоретически APRV позволяет пациенту проводить большую часть времени в ситуации статического перерастяжения (strain) альвеол (Phigh) и небольшого динамического перерастяжения (спонтанное дыхание во время Phigh), и, таким образом, передаваемая на легкие энергия является в большей степени потенциальной, нежели кинетической. Статические переменные отдельного дыхательного цикла, такие как PEEP, давление плато (Plateau pressure, Pplat), сами по себе не могут привести к травме легкого [66]. Силы в статическом равновесии не расходуют энергию. Для выполнения механических работ неуравновешенные силы должны перемещать объект в направлении их чистого действия. Следовательно, важен не PEEP, Pplat, а динамический процесс перехода от одного к другому [66]. Эта кинетическая механическая энергия может деформировать и повреждать легочную ткань, что, в свою очередь, ведет к возникновению ВИПЛ [67—69]. Одним из таких легко рассчитываемых в клинике кинетических параметров можно считать «вентилирующее» давление (Driving pressure, DP) [70].

Исследования D. Tschumperlin и соавт. [71], J. Brunner и M. Wysocki [61] , A. Protti и соавт. [54] подтверждают гипотезу, что динамическое напряжение вызывает большее повреждение легких, чем тот же уровень статического напряжения. APRV сводит к минимуму потерю объема легкого в конце выдоха, тем самым минимизируя динамическое перерастяжение [9].

Ключевым аспектом P-APRV является то, что Tlow очень короткое. Поскольку конечной целью APRV является минимизация stress и strain, а длительность сброса (т.е. TLow) изменяется обратно пропорционально EELV, приоритет отдается очень короткому TLow. Другими словами, длинный Tlow даст больше времени для того, чтобы увеличить strain, а короткий Tlow снижает strain, что приводит к развитию autoPEEP. Однако именно благодаря этому autoPEEP легкое остается стабильным во время фазы сброса давления, тем самым предотвращая коллапс альвеол. Созданный autoPEEP способствует раскрытию большого количества альвеол, улучшению PaO_2/FiO_2 во время вентиляции с инвертированным соотношением вдоха и выдоха [72].

В ряде исследований на животных [9, 73, 74] с использованием режима APRV изучены различные соотношения экспираторного потока к пиковому экспираторному потоку (EF-PEFR) на предмет их влияния на открытие коллабированных альвеол и их микродеформацию (strain). M. Kollisch-Singule и соавт. в экспериментальном исследовании с использованием методов микроскопии легочной ткани *in vivo* сравнивали вентиляцию в режиме APRV и ИВЛ с малым дыхательным объемом и разными уровнями [9]. Обнаружено, что EF-PEFR 75% (т.е. когда скорость выдыхаемого потока падала до 75% от его пикового значения) обеспечивает минимизацию микродеформации (то есть strain) и максимизацию открытия альвеол. Это исследование подтвердило и важность установления отношения EF/PERF

не менее 75%. APRV с отношением EF/PERF 10% приводила к значительно большей микродеформации и дерекрутменту альвеол. Следовательно, следующий дыхательный объем будет распределяться в негомогенном легком, увеличивая локальное альвеолярное напряжение.

Влияние на маркеры воспаления в легких (биотравму)

Есть данные, что P-APRV с EF-PEFR 75% значительно снижает содержание интерлейкинов ИЛ-8, ИЛ-6 и фактора некроза опухоли α в бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛ) по сравнению с другими режимами протективной ИВЛ, указывая на то, что легкое подвергается менее опасной стратегии вентиляции [6, 12]. P. Silva и соавт. проводили сравнительное исследование эффективности двух режимов ИВЛ на крысах [12]. Первичный и вторичный ОРДС вызывали инстилляцией липополисахарида *Escherichia coli* внутритрахеально или внутрибрюшинно [12]. Через 24 ч животных случайным образом распределяли на 2 группы и вентилировали в течение 1 ч с малым дыхательным объемом (LVt) или APRV EF-PEFR 75%. У животных группы с первичным ОРДС обнаружено, что альвеолярно-капиллярная мембрана является структурой, наиболее подверженной повреждению. У животных группы LVt отмечено усиление экспрессии амфирегулина, который является ранним суррогатом альвеолярного перерастяжения и повреждения эндотелиальных клеток, тогда как у животных группы APRV EF-PEFR 75% этого не происходило. Это свидетельствует о том, что протокол APRV EF- PEFR 75% не приводил к перерастяжению альвеол, несмотря на более высокие уровни Pplat и Vt [12]. В подтверждение этому показано, что на модели вторичного ОРДС у свиней группы LVt экспрессия E-кадгерина снижена по сравнению с животными группы APRV EF-PEFR 75%; это свидетельствует об относительной потере целостности дыхательного эпителия и увеличенной околоклеточной проницаемости у животных группы LVt [1, 6, 75]. В первичном ОРДС LVt продемонстрировал повышенную экспрессию матричной металлопротеазы 9-го типа по сравнению с APRV EF-PEFR 75% и с невентилированными крысами из группы контроля, что может свидетельствовать о снижении деградации внеклеточной матрицы в APRV EF-PEFR 75% [12].

Влияние на морфологию

Протективная ИВЛ должна предотвращать прогрессирование ОРДС и ВИПЛ. Проведенные экспериментальные сравнительные исследования влияния протективной ИВЛ по сравнению с APRV на степень отека легочной ткани и стабильность альвеол выявили некоторые преимущества режима APRV. При его применении отмечались менее выраженные альвеолярный отек, количество фибринозного экссудата и белка в жидкости, полученной при бронхоальвеолярном лаваже, на фоне большей концентрации в ней белка А сурфактанта [51, 52, 76, 77].

E. Tschumperlin и соавт., используя модель *in vitro*, в которой клетки альвеолярного эпителия типа II подвергались воздействию одинаковых степеней пиковой деформации, но различной степени статической или динамической деформации, показали, что большие амплитуды деформации увеличивают гибель клеток, а минимизация этих амплитуд (аналог P-APRV) улучшает жизнеспособность альвеолярных эпителиальных клеток [71].

P-APRV эффективнее предотвращала развитие феномена дерекрутмента по сравнению с малообъемной ИВЛ даже при ее сочетании с высоким PEEP (до 24 см вод. ст.) [74]. Таким образом, APRV по сравнению с малообъемной ИВЛ и высоким PEEP обеспечивала бóльшую площадь альвеолярной поверхности, лучше предотвращала развитие феномена дерекрутмента и, следовательно, способствовала лучшей стабильности альвеол.

Влияние на гемодинамику

Есть данные, что APRV улучшает сердечный выброс за счет снижения давления в правом предсердии и повышения преднагрузки из-за снижения уровня давления в плевре и повышения уровня давления в брюшной полости [78]. При ИВЛ в APRV у пациентов отмечаются относительно высокие показатели уровня среднего артериального давления, однако это не сопровождается отрицательным влиянием на уровень артериального давления [79]. Кроме того, клинические данные показывают отсутствие отрицательного влияния APRV на сердечный индекс (СИ) [78]. T. Varpula и соавт. [80] не показали различий СИ между группами ИВЛ с малым дыхательным объемом и APRV, в то время как другие два исследования продемонстрировали более высокие значения СИ при использовании APRV [81, 82]. При спонтанном APRV-вдохе снижается уровень внутригрудного давления, улучшается венозный возврат к сердцу и увеличивается сердечный выброс [36, 78, 81, 83, 84]. В результате улучшаются системный кровоток [85], перфузия кишечника [85, 86], почек [87], головного и спинного мозга [88].

Режим APRV за счет длительного Phigh и формирования высокого autoPEEP может оказывать негативное влияние на правый желудочек. M. Dessap и соавт. продемонстрировали, что риск развития острого легочного сердца значительно возрастает при наличии у пациента первичной патологии легких, а также при высоком driving pressure и тяжелом ОРДС [89]. Мультицентровое исследование ART продемонстрировало увеличение летальности при длительном использовании высокого инспираторного давления в сочетании с высоким PEEP при первичном ОРДС тяжелой степени [90]. Возможно, данные этого исследования следует с осторожностью экстраполировать на P-APRV с высоким Phigh и autoPEEP.

Спонтанное дыхание и эрготравма в режиме P-APRV

Сохранение спонтанного дыхания у пациентов, которым проводят ИВЛ, является неотъемлемым компонентом современной парадигмы респираторной терапии, так как адекватная нагрузка на дыхательную мускулатуру снижает атрофию диафрагмы, а также сокращает время ИВЛ [91, 92]. Спонтанное дыхание при APRV увеличивает конечный экспираторный объем, что уменьшает ателектазирование и способствует распределению дыхательного объема в зависимые участки легких [34—36]. В результате уменьшается физиологическое мертвое пространство и улучшается соотношение вентиляция/кровоток [34]. Возможность осуществлять спонтанное дыхание при APRV уменьшает потребность в седации, частоту использования миорелаксантов, развитие вентилятор-ассоциированной пневмонии и повышает комфорт пациентов [23, 38, 78, 93, 94]. D. Henzler и соавт. провели в эксперименте на свиньях сравнительную оценку величин транспульмонального давления при двухфазной вентиляции и ИВЛ с управляемым давлением [84]. Авторы пришли к выводу, что BIPAP приводила к росту транспульмонального давления в основном в зависимых областях легких и способствовала их рекрутменту. Есть также данные, что высокий PEEP, воздействуя на рецепторы растяжения в легких и уменьшая кривизну диа-

фрагмы на выдохе, снижает интенсивность инспираторной попытки и ограничивает рост транспульмонального давления [95—98]. Данные этих исследований теоретически можно экстраполировать на режим P-APRV, в котором достаточно высокие уровни Phigh и autoPEEP.

Однако при тяжелом ОРДС спонтанные попытки вдоха могут создать высокое транспульмональное давление в зависимых зонах поврежденных легких, что приводит к увеличению повреждения [99, 100]. Чем мощнее попытка вдоха, тем значительнее вентилятор-ассоциированное повреждение легких [101, 102]. Кроме того, спонтанное дыхание при ОРДС часто ассоциировано с формированием выраженных провалов внутригрудного давления [103], что в условиях повышенной проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны увеличивает транскапиллярный градиент давления, приводя к увеличению альвеолярного отека [104]. Вероятно, степень влияния спонтанного дыхания на альвеолярный отек при APRV зависит от параметров Phigh, Plow и Thigh, Tlow.

В режиме APRV спонтанные вдохи могут происходить в любой момент дыхательного цикла [78, 105—107]. В 1994 г. E. Calzia и соавт. выделили 5 типов вдохов в режиме APRV [108]:

1) спонтанный вдох на уровне Plow (тип A);

2) спонтанный вдох на уровне Phigh (тип B);

3) вдох, совпадающий с инициацией перехода от Plow к Phigh (тип C);

4) полностью аппаратный вдох (тип D);

5) вдох, совпадающий с переходом от Phigh к Plow (тип E).

Большинство спонтанных вдохов (кроме типа C и D) не требуют синхронизации с аппаратом ИВЛ, поэтому сложилось мнение, что использование APRV позволяет уменьшить потребность в седации и миорелаксантах [1]. На данный момент существует ограниченное количество работ, посвященных паттерну дыхания, синхронизации с респиратором, а также работе дыхания собственно в режиме APRV. В основном использовали не режим P-APRV, а режим F-APRV или даже BIPAP [80, 108, 109].

Одним из критериев синхронизации с аппаратом ИВЛ является субъективный комфорт. При сравнении режимов APRV, SIMV и PSV при отлучении от вентилятора 16 пациентов A. Chiang и соавт. сообщили, что 5 (31%) пациентов ощущали больший дискомфорт в режиме APRV, а двое из них испытывали значительные трудности с синхронизацией с аппаратом ИВЛ. При этом изменение Tlow и частоты принудительных вдохов не влияло на ощущение комфорта [109].

T. Varpula и соавт. сравнили потребность в седации и продолжительность ИВЛ у пациентов с ОРДС, которым проводили ИВЛ в режимах SIMV и APRV [80]. У пациентов группы APRV не получено снижения потребности в седации и аналгезии, продолжительности ИВЛ.

В исследовании E. Calzia и соавт. площадь над пищеводной кривой давление—время (Pressure—time Product, показатель, отражающий работу дыхания пациента) при вентиляции в режиме BIPAP была значительно больше, чем в режиме PSV. Это обусловлено тем, что все спонтанные вдохи были представлены типом A, который является самым энергоемким за счет низкой податливости респираторной системы на уровне Plow [108].

D. Henzler и соавт. сравнили влияние режимов PCV, PSV и BIPAP на работу дыхания, инспираторные попытки в экспериментальной модели ОРДС, выявив наибольшую работу дыхания за счет десинхронизации при вентиляции в режиме BIPAP [110]. Вдохи типа C синхронизированы с переходом на верхний уровень CPAP и, по сути, соответствуют вдохам в режиме PCV [111].

Вдох типа E, который попадает на момент аппаратного выдоха, увеличивает работу дыхания и может вызвать наибольший дискомфорт, так как давление в респираторной системе будет падать и воздух будет выходить из легких, в то время как пациент будет продолжать попытку вдоха [112].

Теоретически наиболее благоприятным является вдох типа B, при котором легкие имеют наивысшую податливость, соответственно должна быть снижена работа дыхания по преодолению эластического сопротивления [37]. Однако излишний уровень Thigh может вызвать перерастяжение легких, что парадоксально увеличит работу дыхания. Кроме этого, при таком высоком объеме легких длина волокон респираторных мышц увеличена, поэтому необходимы большая активация и натяжение для обеспечения того же дыхательного объема [113]. А высокий уровень давления в легких может вызвать попытки выдоха, привести к еще большему росту работы дыхания и препятствовать рекрутменту [114, 115].

В настоящее время в качестве интегрального показателя ВИПЛ предлагают рассчитывать механическую энергию (мощность), воздействующую на легкие при ИВЛ. Для этого работу дыхания, определяемую в Дж/л, трансформируют в мощность, рассчитываемую в Дж/мин, то есть определяют количество энергии, поглощенной легкими за 1 мин ИВЛ. По мнению L. Gattinoni и соавт., этот показатель не должен превышать 15 Дж/мин [42].

Недавно M. Cressoni и соавт. в небольшом исследовании на животных показали, что ВАПЛ напрямую зависит от того, какое количество энергии, потенциальной и кинетической, передается на легочную ткань [116]. Такое повреждение получило название эрготравмы. В 2019 г. предложено уравнение расчета механической энергии, которая прилагается к легочной ткани и приводит к ее повреждению, оно выглядит следующим образом [117]:

$$Энергия_{Д} = 0{,}098 \cdot RR \cdot \{{}_{\Delta}V^2 \times [\tfrac{1}{2} \cdot E_l + RR \cdot \frac{1 + I{:}E}{60\ \text{с} \cdot I{:}E} \cdot R] + {}_{\Delta}V \cdot PEEP\},$$

где RR — частота дыхания; ${}_{\Delta}V$ — дыхательный объем; E_l — упругость легких; $I{:}E$ — соотношение вдоха и выдоха; R — сопротивление дыхательных путей; c — секунды.

Поэтому необходимо учитывать, что, помимо того, что вентилятор обеспечивает работу по преодолению эластического сопротивления респираторной системы, он передает на нее потенциальную энергию, которая может приводить к возникновению эрготравмы. Каждый спонтанный вдох на уровне Phigh поглощает энергию, требуемую на поддержание изначального растяжения респираторной системы, а также энергию, затрачиваемую на увеличение объема и энергию, необходимую на преодоление сопротивления дыхательных путей.

R. Kallet измерял работу дыхания на небольшой выборке пациентов в режиме APRV и сообщил, что описанные E. Calzia виды спонтанных вдохов могут смешиваться между собой из-за длительной инспираторной попытки, что делает работу дыхания пациента непредсказуемой [118]. Такие инспираторные попытки могут привести к клиническому ухудшению состояния и увеличить продолжительность ИВЛ. В условиях значительного перераздувания

легких (Plow 16 мбар, Phigh 35 мбар) работа дыхания вентилятора во время вдоха типа B составляла 2,75 Дж/л, а работа дыхания пациента — 1,25 Дж/л при норме 0,3—0,6 Дж/л [119].

Следовательно, при общей работе 4 Дж/л и минутной вентиляции 12 л/мин эрготравма легких составила 48 Дж/мин, что значительно превышает повреждающий порог. Необходимо отметить, что в этой работе применялся F-APRV с чрезмерно высокими значениями Plow и Phigh, поэтому это не может быть иллюстрацией работы дыхания при более современном P-APRV, но может служить иллюстрацией того, как возрастает работа дыхания при перераздувании альвеол. Для окончательного определения эрготравмы, воздействующей на легкие при APRV, требуются дальнейшие целенаправленные исследования. С этих позиций высказаны опасения, что легочная ткань при APRV испытывает напряжение, создаваемое аппаратным вдохом, на которое накладывается увеличение транспульмонального давления из-за спонтанного дыхания [35, 36].

AutoPEEP в режиме P-APRV

В режиме APRV уровень PEEP не задается настройками, а формируется за счет объема воздуха, который остается в легких после короткого выдоха, поэтому зачастую трудно определить значение autoPEEP. Недавно предложено несколько уравнений, позволяющих рассчитать autoPEEP. D. Taylor и соавт. предложили формулу расчета, основанную на эластических свойствах респираторной системы:

$$PEEPi = [½ \cdot (4t \cdot PEFR) - Vreleased] \cdot elastance,$$

где P*EEPi* — autoPEEP, *t* — постоянная времени, *PEFR* — пиковый экспираторный поток, *Vreleased* — объем выдоха во время фазы Tlow [120].

У этого подхода есть ряд недостатков: невозможно точно рассчитать *elastance* при неполном выдохе, а выдыхаемый объем уменьшается не линейно (как в формуле), а экспоненциально. Другой подход основан на предположении, что давление в респираторной системе снижается на столько же процентов, на сколько снижается скорость потока, что позволяет рассчитать остаточное давление (autoPEEP) в момент конечно-экспираторного потока [121]:

$$PEEPi = \frac{V'ee}{PEFR} \cdot P_{high},$$

где *PEEPi — autoPEEP*, *V'ee* — поток в конце выдоха, *PEFR* — пиковый экспираторный поток, P_{high} — величина давления в дыхательных путях во время вдоха.

Для оценки применимости обоих методов расчета необходимо проведение дальнейших исследований.

Сравнительные клинические исследования режима P-APRV с другими режимами ИВЛ и их критика

За последние 30 лет авторы сравнительных исследований отмечают, что клинические и экспериментальные исследования с APRV демонстрируют улучшение физиологических конечных точек, таких как газообмен, сердечный выброс и системный кровоток [4, 23, 78, 92, 93, 122, 123]. APRV облегчает самостоятельное дыхание и повышает устойчивость пациента к ИВЛ за счет уменьшения десинхронизации пациента с вентилятором. Дополнительные исследования позволили установить снижение седации при вентиляции в режиме APRV, а некоторые авторы предположили меньшую продолжительность дней без ИВЛ и меньшую продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии [38]. Однако адекватно спланированного и обоснованного исследования, демонстрирующего снижение летальности или длительности ИВЛ с APRV по сравнению с протективной вентиляцией легких, до 2018 г. не проводили [124].

Y. Zhou и соавт. провели первое и единственное проспективное рандомизированное исследование, в котором сравнили протективную ИВЛ (LPV) с малым дыхательным объемом и вентиляцию легких в режиме P-APRV при развитии ОРДС у взрослых [3, 38, 111, 124]. Пациенты случайным образом разделены на 2 группы: P-APRV (*n*=71) и LTV (*n*=67). Настройки для APRV были следующими:

1. Phigh устанавливали на уровне Pplat, но не более 30 см вод.ст.

2. Plow устанавливали на уровне 5 см вод.ст.

3. Частота дыхательных движений соответствовала 10—14 в минуту.

4. Продолжительность низкого давления устанавливали таким образом, чтобы переключение на вдох происходило при снижении скорости экспираторного потока не менее чем на 50% от скорости максимального экспираторного потока.

Настройки для LPV:

1. Целевой дыхательный объем 6 мл на 1 кг прогнозируемой массы тела.

2. Pplat не более 30 см вод.ст.

3. Положительное давление в конце выдоха (PEEP) в соответствии с таблицей PEEP, FiO_2 в соответствии с протоколом ARDSnet.

По окончании исследования авторы обнаружили значительно меньшую продолжительность ИВЛ — 8 (5—14) сут по сравнению с 15 (7—22) сут, *p*=0,001), более частую успешную экстубацию трахеи (66,2% по сравнению с 38,8%, *p*=0,001) и меньшее время пребывания в ОРИТ (15 сут по сравнению с 20 сут, *p*=0,015) у пациентов группы APRV. Кроме того, у пациентов группы P-APRV реже применяли миорелаксанты, вентиляцию в положении лежа на животе и маневры рекрутирования альвеол. Летальность в ОРИТ была ниже среди пациентов группы APRV (19,7% по сравнению с 34,3%; *p*=0,053). Однако, несмотря на столь положительные результаты, данное исследование подверглось довольно серьезной критике. Во-первых, исследование Y. Zhou и соавт. имеет некоторые ограничения: оно не слепое, что является неотъемлемым условием почти для всех исследований в области респираторной поддержки [3, 124]. Во-вторых, пациенты группы LTV имели значительно более высокий уровень сопутствующих заболеваний (*p*=0,029) по сравнению с пациентами группы APRV [15]. В-третьих, в группе с APRV число больных с первичным ОРДС составило 25%, а в группе с протективной ИВЛ их было в 1,5 раза больше — 39%. Но величина отношения упругости легких к упругости всей респираторной системы при первичном и вторичном ОРДС может колебаться от 0,8 до 0,2 [92, 122]. Следовательно, при одинаковом давлении в дыхательных путях больных обеих групп у большинства пациентов группы APRV были меньшими транспульмональное давление, напряжение в легочной ткани и ее вентилятор-индуцированное повреждение. В то же время важная проблема не затронута в этом исследовании: частота десинхронизации пациента с аппаратом ИВЛ в смешанном режиме управляемой и спонтанной вентиляции [118]. Ранее изучалось влияние расширенных режимов спонтанной вентиляции на синхронность и работу дыхания (work

of breathing, WOB) [108]. Хотя расширенные режимы спонтанной вентиляции, такие как двухфазное положительное давление в дыхательных путях (BiLevel) или APRV, должны быть теоретически выгодны с точки зрения работы дыхания пациента или синхронности пациента с аппаратом ИВЛ, такое преимущество не продемонстрировано у пациентов с ОРДС [118]. Кроме того, в нынешнюю эпоху протективной вентиляции легких нет достаточных данных о том, может ли спонтанное дыхание на ранней стадии ОРДС противодействовать защите легкого за счет увеличения десинхронизации пациента и вентилятора и высокого спонтанного дыхательного объема [125]. В исследовании Y. Zhou и соавт. такой физиологический конфликт «обойден» сравнительно глубоким седативным эффектом у пациентов, средний балл по шкале ажитации и седации Ричмонда (Richmond Agitation-Sedation Scale, RASS) достигал 2,9 на 3-и сутки [38]. Другими словами, на основании настоящего исследования Y. Zhou и соавт. нельзя сделать вывод, что APRV предотвращает десинхронизацию пациента и аппарата ИВЛ и/или негативное влияние на защиту легких, вызванное спонтанной вентиляцией как таковой у пациентов, которым не проводилась седация. Чтобы ответить на такой сложный вопрос, необходимы дальнейшие исследования, которые включали бы параметры десинхронизации (оценки давления в пищеводе) и защиту легких (маркеры воспаления).

Еще одним физиологическим ограничением применения режима APRV может оказаться создаваемая эрготравма, воздействующая на легочную ткань. При вентиляции в режиме APRV спонтанное дыхание осуществляется в основном во время Phigh, так как период Tlow очень короткий. Следовательно, легочная ткань испытывает напряжение, создаваемое аппаратным вдохом, на которое накладывается увеличение транспульмонального давления из-за спонтанного дыхания [126, 127].

Следует отметить еще одно проспективное рандомизированное исследование, сравнивающее эффективность режима APRV и протективной вентиляции [128]. Это исследование прекращено досрочно после набора 52 детей из-за большей летальности в группе APRV: 53,8 и 26,9%; ОР 3,2 (1,0—10,1); $p<0$, 089. Но пациенты группы APRV имели значительно более низкий показатель PaO_2/FiO_2.

Заключение

Исследования с использованием APRV практически нельзя сравнивать между собой, так как не существует единого протокола настройки APRV. Режим APRV за более чем 30-летнюю историю применения эволюционировал от произвольных установок параметров до предложенного N. Habashi физиологически обоснованного P-APRV. Для оценки безопасности и эффективности режима APRV, разработки протокола его использования требуется проведение исследований физиологии дыхания в данном режиме, а также сравнительных рандомизированных исследований. Использование режима P-APRV имеет некоторые физиологические преимущества, и он может быть применен как метод резерва при терапии острого респираторного дистресс-синдрома.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Habashi NM. Other approaches to open-lung ventilation: airway pressure release ventilation. *Critical Care Medicine*. 2005;33(3 Suppl):S228-240.
2. Stock MC, Downs JB, Frolicher DA. Airway pressure release ventilation. *Critical Care Medicine*. 1987;15(5):462-466.
3. Bein T, Wrigge H. Airway pressure release ventilation (APRV): Do good things come to those who can wait? *Journal of Thoracic Disease*. 2018;10(2):667-669. https://doi.org/10.21037/jtd.2018.01.107
4. Davis K, Johnson DJ, Branson RD, Campbell RS. Airway pressure release ventilation. *Archives of Surgery*. 1993;128(12):1348-1352.
5. Gama de Abreu M, Cuevas M, Spieth PM, Carvalho AR, Hietschold V, Stroszczynski C, Wiedemann B, Koch T, Pelosi P, Koch E. Regional lung aeration and ventilation during pressure support and biphasic positive airway pressure ventilation in experimental lung injury. *Critical Care*. 2010;14(2):R34.
6. Andrews PL, Shiber JR, Jaruga-Killeen E, Roy S, Sadowitz B, O'Toole RV, Gatto LA, Nieman GF, Scalea T, Habashi NM. Early application of airway pressure release ventilation may reduce mortality in high-risk trauma patients: a systematic review of observational trauma ARDS literature. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2013;75(4):635-641. https://doi.org/10.1097/TA.0b013e31829d3504
7. Jain SV, Kollisch-Singule M, Sadowitz B, Dombert L, Satalin J, Andrews P, Gatto LA, Nieman GF, Habashi NM. The 30-year evolution of airway pressure release ventilation (APRV). *Intensive Care Medicine Experimental*. 2016;4(1):11. https://doi.org/10.1186/s40635-016-0085-2
8. Kollisch-Singule M, Andrews P, Satalin J, Gatto LA, Nieman GF, Habashi NM. The time-controlled adaptive ventilation protocol: mechanistic approach to reducing ventilator-induced lung injury. *European Respiratory Review*. 2019;28(152):180126. https://doi.org/10.1183/16000617.0126-2018
9. Kollisch-Singule M, Emr B, Smith B, Roy S, Jain S, Satalin J, Snyder K, Andrews P, Habashi N, Bates J, Marx W, Nieman G, Gatto LA. Mechanical breath profile of airway pressure release ventilation: the effect on alveolar recruitment and microstrain in acute lung injury. *JAMA Surgery*. 2014;149(11):1138-1145. https://doi.org/10.1001/jamasurg.2014.1829
10. Andrews P, Satalin J, Wilcox K, Kollisch-Singule M, Madden M, Aiash H, Blair SJ, Gatto LA, Habashi NM. Acute lung injury: how to stabilize a broken lung. *Critical Care*. 2018;22(1):136. https://doi.org/10.1186/s13054-018-2051-8
11. Melo e Silva CA, Ventura CE. A simple model illustrating the respiratory system's time constant concept. *Advances in Physiology Education*. 2006;30(3):129-130.
12. Silva PL, Cruz FF, Samary CDS, Moraes L, de Magalhães RF, Fernandes MVS, Bose R, Pelegati VB, Carvalho HF, Capelozzi VL, Satalin J, Gatto L, Andrews P, Habashi N, Nieman G, Rocco PRM. Biological Response to Time-Controlled Adaptive Ventilation Depends on Acute Respiratory Distress Syndrome Etiology. *Critical Care Medicine*. 2018;46(6):e609-617. https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003078
13. Грицан А.И., Ярошецкий А.И., Власенко А.В., Гаврилин С.В., Гельфанд Б.Р., Заболотских И.Б., Еременко А.А., Зильбер А.П., Кассиль В.Л., Киров М.Ю., Колесниченко А.П., Лебединский К.М., Лейдерман И.Н., Мазурок В.А., Мороз В.В., Неймарк М.И., Николаенко Э.М., Проценко Д.Н., Руднов В.А., Садчиков Д.В., Садритдинов М.А., Солодов А.А., Храпов К.Н., Царенко С.В. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома. Клинические рекомендации ФАР. *Анестезиология и реаниматология*. 2016;61(1):62-70.
Gritsan AI, Yaroshetskiy AI, Vlasenko AV, Gavrilin SV, Gelfand BR, Zabolotskikh IB, Eremenko AA, Silber AP, Kassil VL, Kirov MYu, Kolesnichenko AP, Lebedinsky KM, Leiderman IN, Mazurok VA, Moroz VV, Neymark MI, Nikolaenko EM, Protsenko DN, Rudnov VA, Sadchikov DV, Sadritdinov MA, Solodov AA, Khrapov KN, Tsarenko SV. Diagnosis and intensive care of acute respiratory distress syndrome. Clinical guidelines. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2016;61(1):62-70. (In Russ.).

14. Bates JHT, Irvin CG. Time dependence of recruitment and derecruitment in the lung: a theoretical model. *Journal of Applied Physiology*. 2002;93(2):705-713.
15. Alencar AM, Buldyrev SV, Majumdar A, Stanley HE, Suki B. Avalanche dynamics of crackle sound in the lung. *Physical Review Letters*. 2001;87(8): 088101.
16. Crotti S, Mascheroni D, Caironi P, Pelosi P, Ronzoni G, Mondino M, Marini JJ, Gattinoni L. Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: A clinical study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001;164(1):131-140.
17. Pelosi P, Goldner M, McKibben A, Adams A, Eccher G, Caironi P, Losappio S, Gattinoni L, Marini JJ. Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001;164(1):122-130.
18. Hickling KG. The pressure-volume curve is greatly modified by recruitment: A mathematical model of ards lungs. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1998;158(1):194-202.
19. Gattinoni L, Caironi P, Pelosi P, Goodman LR. What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001;164(9):1701-1711.
20. Ghadiali S, Huang Y. Role of airway recruitment and derecruitment in lung injury. Review. *Critical Reviews in Biomedical Engineering*. 2011;39(4):297-317.
21. Putensen C, Rasanen J, Lopez FA, Downs JB. Effect of interfacing between spontaneous breathing and mechanical cycles on the ventilation-perfusion distribution in canine lung injury. *Anesthesiology*. 1994;81(4):921-930.
22. Putensen C, Räsänen J, López FA. Ventilation-perfusion distributions during mechanical ventilation with superimposed spontaneous breathing in canine lung injury. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1994;150(1):101-108.
23. Putensen C, Zech S, Wrigge H, Zinserling J, Stüber F, Von Spiegel T, Mutz N. Long-term effects of spontaneous breathing during ventilatory support in patients with acute lung injury. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001;164(1):43-49.
24. Valentine DD, Hammond MD, Downs JB, Downs JB, Sears NJ, Sims WR. Distribution of ventilation and perfusion with different modes of mechanical ventilation. *The American Review of Respiratory Disease*. 1991;143(6):1262-1266.
25. Mercat A, Diehl JL, Michard F, Anguel N, Teboul JL, Labrousse J, Richard C. Extending inspiratory time in acute respiratory distress syndrome. *Critical Care Medicine*. 2001;29(1):40-44.
26. Fuleihan SF, Wilson RS, Pontoppidan H. Effect of mechanical ventilation with end-inspiratory pause on blood-gas exchange. *Anesthesia and Analgesia*. 1976;55(1):122-130.
27. Knelson JH, Howatt WF, DeMuth GR. Effect of respiratory pattern on alveolar gas exchange. *Journal of Applied Physiology*. 1970;29(3):328-331.
28. Cole AG, Weller SF, Sykes MK. Inverse ratio ventilation compared with PEEP in adult respiratory failure. *Intensive Care Med*. 1984;10(5):227-232.
29. Rose GL, Cassidy SS, Johnson RL. Diffusing capacity at different lung volumes during breath holding and rebreathing. *Journal of Applied Physiology*. 1979;47(1):32-36.
30. Haycraft JB, Edie R. The Cardiopneumatic Movements. *Journal of Physiology*. 1891;12(5-6):426-437.
31. Fukuchi Y, Roussos CS, Macklem PT, Engel LA. Convection, diffusion and cardiogenic mixing of inspired gas in the lung; an experimental approach. *Respiration Physiology*. 1976;26(1):77-90.
32. Fredberg JJ. Augmented diffusion in the airways can support pulmonary gas exchange. *Journal of Applied Physiology*. 1980;49(2):232-238.
33. Engel LA, Menkes H, Wood LD, Utz G, Joubert J, Macklem PT. Gas mixing during breath holding studied by intrapulmonary gas sampling. *Journal of Applied Physiology*. 1973;35(1):9-17.
34. Wrigge H, Zinserling J, Neumann P, Muders T, Magnusson A, Putensen C, Hedenstierna G. Spontaneous breathing with airway pressure release ventilation favors ventilation in dependent lung regions and counters cyclic alveolar collapse in oleic-acid-induced lung injury: a randomized controlled computed tomography trial. *Critical Care*. 2005;9(6):R780-789.
35. Neumann P, Wrigge H, Zinserling J, Hinz J, Maripuu E, Andersson LG, Putensen C, Hedenstierna G. Spontaneous breathing affects the spatial ventilation and perfusion distribution during mechanical ventilatory support. *Critical Care Medicine*. 2005;33(5):1090-1095.
36. Wrigge H, Zinserling J, Neumann P, Defosse J, Magnusson A, Putensen C, Hedenstierna G. Spontaneous breathing improves lung aeration in oleic acid-induced lung injury. *Anesthesiology*. 2003;99(2):376-84.
37. Katz JA, Marks JD. Inspiratory work with and without continuous positive airway pressure in patients with acute respiratory failure. *Anesthesiology*. 1985;63(6):598-607.
38. Zhou Y, Jin X, Lv Y, Wang P, Yang Y, Liang G, Wang B, Kang Y. Early application of airway pressure release ventilation may reduce the duration of mechanical ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2017;43(11):1648-1659. https://doi.org/10.1007/s00134-017-4912-z
39. Gallagher TJ, Banner MJ. Mean airway pressure as a determinant of oxygenation. *Critical Care Medicine*. 1980;8(4):396-399.
40. Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model. *Journal of Clinical Investigation*. 1997;99(5):944-952.
41. Игнатенко О.В., Проценко Д.Н., Ярошецкий А.И., Гельфанд Б.Р. Повреждающее действие различных режимов искусственной вентиляции на функцию легких у больных с тяжелой травмой. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2009;6(4):16-21.
Ignatenko OV, Protsenko DN, Yaroshetskiy AI, Gelfand BR. The damaging effect of different modes of mechanical ventilation on lung function in patients with severe trauma. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2009;6(4):16-21. (In Russ.).
42. Gattinoni L, Tonetti T, Cressoni M, Cadringher P, Herrmann P, Moerer O, Protti A, Gotti M, Chiurazzi C, Carlesso E, Chiumello D, Quintel M. Ventilator-related causes of lung injury: the mechanical power. *Intensive Care Medicine*. 2016;42(10).
43. Curley GF, Laffey JG, Zhang H, Slutsky AS. Biotrauma and Ventilator-Induced Lung Injury Clinical Implications. *Chest*. 2016;150(5):1109-1117. https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.07.019
44. Lang JD, McArdle PJ, O'Reilly PJ, Matalon S. Oxidant-antioxidant balance in acute lung injury. *Chest*. 2002;122(6 Suppl):314-320.
45. Ware LB, Matthay MA. The Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(18):1334-1349.
46. Montgomery AB, Stager MA, Carrico CJ, Hudson LD. Causes of mortality in patients with the adult respiratory distress syndrome. *The American Review of Respiratory Disease*. 1985;132(3):485-489.
47. Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, de Perrot M, Fischer S, Edwards V, Cutz E, Liu M, Keshavjee S, Martin TR, Marshall JC, Ranieri VM, Slutsky AS. Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *JAMA*. 2003;289(16):2104-2112.
48. Schwartz MD, Moore EE, Moore FA, Shenkar R, Moine P, Haenel JB, Abraham E. Nuclear factor-kappa B is activated in alveolar macrophages from patients with acute respiratory distress syndrome. *Critical Care Medicine*. 1996;24(8):1285-1292.
49. Игнатенко О.В., Проценко Д.Н., Ярошецкий А.И., Гельфанд Б.Р. Вентилятор-ассоциированное повреждение легких. В кн.: Острый респираторный дистресс-синдром. Под ред.: Б.Р. Гельфанда, В.Л. Кассиля. М.: «Литерра»; 2007: 114-126.
Ignatenko OV, Procenko DN, Yarosheckij AI, Gel'fand BR. Ventilyator-associirovannoe povrezhdenie legkih. V kn.: Ostryj respiratornyj distress-sindrom. Pod red.: BR Gel'fanda, VL Kassilya. M.: «Literra»; 2007: 114-126. (In Russ.).
50. Ярошецкий А.И. Респираторная терапия. В кн.: *Интенсивная терапия. Национальное руководство*. Под ред. Б.Р. Гельфанда, А.И. Салтанова. ГЭОТАР-Медиа; 2009: 449-473.
Yarosheckij AI. Respiratornaya terapiya. V kn.: *Intensivnaya terapiya. Nacional'noe rukovodstvo*. Pod red. B.R. Gel'fanda, A.I. Saltanova. GEOTAR-Media; 2009: 449-473. (In Russ.).
51. Roy S, Sadowitz B, Andrews P, Shenkar R, Moine P, Haenel JB, Abraham E. Early stabilizing alveolar ventilation prevents acute respiratory distress syndrome: a novel timing-based ventilatory intervention to avert lung injury. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2012;73(2):391-400.
52. Emr B, Gatto LA, Roy S, Satalin J, Ghosh A, Snyder K, Andrews P, Habashi N, Marx W, Ge L, Wang G, Dean DA, Vodovotz Y, Nieman G.Airway pressure release ventilation prevents ventilator-induced lung injury in normal lungs. *JAMA Surgery*. 2013;148(11):1005-1012. https://doi.org/10.1001/jamasurg.2013.3746
53. Oeckler RA, Hubmayr RD. Alveolar microstrain and the dark side of the lung. *Critical Care*. 2007;11(6):177.
54. Protti A, Andreis DT, Monti M, Santini A, Sparacino CC, Langer T, Votta E, Gatti S, Lombardi L, Leopardi O, Masson S, Cressoni M, Gattinoni L. Lung stress and strain during mechanical ventilation: any difference between statics and dynamics? *Critical Care Medicine*. 2013;41(4):1046-1055. https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31827417a6
55. Hubmayr RD, Rodarte JR, Walters BJ, Tonelli FM. Regional ventilation during spontaneous breathing and mechanical ventilation in dogs. *Journal of Applied Physiology*. 1987;63(6):2467-2475.
56. Chiumello D, Carlesso E, Cadringher P, Caironi P, Valenza F, Polli F, Tallarini F, Cozzi P, Cressoni M, Colombo A, Marini JJ, Gattinoni L. Lung

stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2008;178(4):346-355. https://doi.org/10.1164/rccm.200710-1589OC

57. Chiumello D. Transpulmonary pressure: A more pathophysiological open lung approach? *Critical Care Medicine*. 2012;40(7):2249-2250.
58. Chiumello D, Cressoni M, Colombo A, Babini G, Brioni M, Crimella F, Lundin S, Stenqvist O, Gattinoni L. The assessment of transpulmonary pressure in mechanically ventilated ARDS patients. *Intensive Care Medicine*. 2014;40(11):1670-1678. https://doi.org/10.1007/s00134-014-3415-4
59. Akoumianaki E, Maggiore SM, Valenza F, Bellani G, Jubran A, Loring SH, Pelosi P, Talmor D, Grasso S, Chiumello D, Guérin C, Patroniti N, Ranieri VM, Gattinoni L, Nava S, Terragni PP, Pesenti A, Tobin M, Mancebo J, Brochard L; PLUG Working Group (Acute Respiratory Failure Section of the European Society of Intensive Care Medicine). The application of esophageal pressure measurement in patients with respiratory failure. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2014;189(5):520-531. https://doi.org/10.1164/rccm.201312-2193CI
60. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A, Bruno F, Slutsky AS. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999;282(1):54-61.
61. Brunner JX, Wysocki M. Is there an optimal breath pattern to minimize stress and strain during mechanical ventilation? *Intensive Care Medicine*. 2009;35(8):1479-1483.
62. Gattinoni L, Carlesso E, Langer T. Towards ultraprotective mechanical ventilation. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2012;25(2):141-147.
63. Rausch SMK, Haberthür D, Stampanoni M, Schittny JC, Wall WA. Local strain distribution in real three-dimensional alveolar geometries. *Annals of Biomedical Engineering*. 2011;39(11):2835-2843. https://doi.org/10.1007/s10439-011-0328-z
64. Mead J, Takishima T, Leith D. Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity. *Journal of Applied Physiology*. 1970;28(5):596-608.
65. Bates JHT, Davis GS, Majumdar A, Butnor KJ, Suki B. Linking parenchymal disease progression to changes in lung mechanical function by percolation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2007;176(6):617-623.
66. Marini JJ, Gattinoni L. Energetics and the Root Mechanical Cause for Ventilator-induced Lung Injury. *Anesthesiology*. 2018;128(6):1062-1064.
67. Nieman GF, Satalin J, Andrews P, Habashi NM, Gatto LA. Lung stress, strain, and energy load: engineering concepts to understand the mechanism of ventilator-induced lung injury (VILI). *Intensive Care Medicine Experimental*. 2016;4(1):16. https://doi.org/10.1186/s40635-016-0090-5
68. Gattinoni L, Tonetti T, Quintel M. Regional physiology of ARDS. *Critical Care*. 2017;21(Suppl 3):312. https://doi.org/10.1186/s13054-017-1905-9
69. Marini JJ. Strain Rate and Cycling Frequency — the «Dynamic Duo» of Injurious Tidal Stress. *Critical Care Medicine*. 2016;44(9):1800-1801.
70. Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa EL, Schoenfeld DA, Stewart TE, Briel M, Talmor D, Mercat A, Richard JC, Carvalho CR, Brower RG. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(8):747-755. https://doi.org/10.1056/NEJMsa1410639
71. Tschumperlin DJ, Oswari J, Margulies SS. Deformation-induced injury of alveolar epithelial cells: Effect of frequency, duration, and amplitude. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2000;162(2 I):357-362.
72. Николаенко Э.М., Беликов С.М., Волкова М.И., Иванов Е.В., Кайнов М.С., Солтан С.А., Степанов Н.А., Марченков Ю.В., Фигурова Л.М., Фомичева А.В. Вентиляция легких, регулируемая по давлению, при обратном соотношении продолжительности фаз вдоха и выдоха. *Анестезиология и реаниматология*. 1996;1:43-48.
Nikolaenko EM, Belikov SM, Volkova MI, Ivanov EV, Kajnov MS, Soltan SA, Stepanov NA, Marchenkov YuV, Figurova LM, Fomicheva AV. Ventilation des poumons, réglable en pression, avec un rapport inverse de la durée des phases d'inspiration et d'expiration. 1996;1:43-48. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. (In Russ.).
73. Daoud EG, Farag HL, Chatburn RL. Airway pressure release ventilation: what do we know? *Respiratory Care*. 2012;57(2):282-292.
74. Henzler D. What on earth is APRV? *Critical Care*. 2011;15(1):115. https://doi.org/10.1186/cc9419
75. Mireles-Cabodevila E, Dugar S, Chatburn RL. APRV for ARDS: The complexities of a mode and how it affects even the best trials. *Journal of Thoracic Disease*. 2018;10(Suppl 9):S1058-1063.
76. Roy SK, Emr B, Sadowitz B, Gatto LA, Ghosh A, Satalin JM, Snyder KP, Ge L, Wang G, Marx W, Dean D, Andrews P, Singh A, Scalea T, Habashi N, Nieman GF. Preemptive application of airway pressure release ventilation prevents development of acute respiratory distress syndrome in a rat traumatic hemorrhagic shock model. *Shock*. 2013;40(3):210-216. https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e31829efb06
77. Roy S, Habashi N, Sadowitz B, Andrews P, Ge L, Wang G, Roy P, Ghosh A, Kuhn M, Satalin J, Gatto LA, Lin X, Dean DA, Vodovotz Y, Nieman G. Early airway pressure release ventilation prevents ARDS-a novel preventive approach to lung injury. *Shock*. 2013;39(1):28-38.
78. Kaplan LJ, Bailey H, Formosa V. Airway pressure release ventilation increases cardiac performance in patients with acute lung injury/adult respiratory distress syndrome. *Critical Care*. 2001;5(4):221-226.
79. Kamath SS, Super DM, Mhanna MJ. Effects of airway pressure release ventilation on blood pressure and urine output in children. *Pediatric Pulmonology*. 2010;45(1):48-54.
80. Varpula T, Valta P, Niemi R, Takkunen O, Hynynen M, Pettilä VV. Airway pressure release ventilation as a primary ventilatory mode in acute respiratory distress syndrome. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2004;48(6):722-731.
81. Putensen C, Mutz NJ, Putensen-Himmer G, Zinserling J. Spontaneous breathing during ventilatory support improves ventilation-perfusion distributions in patients with acute respiratory distress syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1999;159(4 Pt 1):1241-1248.
82. Li J-Q, Li N, Han G-J, Pan CG, Zhang YH, Shi XZ, Xu JY, Lu B, Li MQ. Clinical research about airway pressure release ventilation for moderate to severe acute respiratory distress syndrome. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2016;20(12):2634-2641.
83. Räsänen J, Downs JB, Stock MC. Cardiovascular effects of conventional positive pressure ventilation and airway pressure release ventilation. *Chest*. 1988;93(5):911-915.
84. Henzler D, Dembinski R, Bensberg R, Hochhausen N, Rossaint R, Kuhlen R. Ventilation with biphasic positive airway pressure in experimental lung injury. Influence of transpulmonary pressure on gas exchange and haemodynamics. *Intensive Care Medicine*. 2004;30(5):935-943.
85. Hering R, Viehöfer A, Zinserling J, Wrigge H, Kreyer S, Berg A, Minor T, Putensen C. Effects of spontaneous breathing during airway pressure release ventilation on intestinal blood flow in experimental lung injury. *Anesthesiology*. 2003;99(5):1137-1144.
86. Hering R, Bolten JC, Kreyer S, Berg A, Wrigge H, Zinserling J, Putensen C. Spontaneous breathing during airway pressure release ventilation in experimental lung injury: effects on hepatic blood flow. *Intensive Care Medicine*. 2008;34(3):523-527.
87. Hering R, Peters D, Zinserling J, Wrigge H, von Spiegel T, Putensen C. Effects of spontaneous breathing during airway pressure release ventilation on renal perfusion and function in patients with acute lung injury. *Intensive Care Medicine*. 2002;28(10):1426-1433.
88. Kreyer S, Putensen C, Berg A, Soehle M, Muders T, Wrigge H, Zinserling J, Hering R. Effects of spontaneous breathing during airway pressure release ventilation on cerebral and spinal cord perfusion in experimental acute lung injury. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2010;22(4):323-329. https://doi.org/10.1097/ANA.0b013e3181e775f1
89. Mekontso Dessap A, Boissier F, Charron C, Charron C, Bégot E, Repessé X, Legras A, Brun-Buisson C, Vignon P, Vieillard-Baron A. Acute cor pulmonale during protective ventilation for acute respiratory distress syndrome: prevalence, predictors, and clinical impact. *Intensive Care Medicine*. 2016;42(5):862-870. https://doi.org/10.1007/s00134-015-4141-2
90. Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial (ART) Investigators, Cavalcanti AB, Suzumura ÉA, Laranjeira LN, Paisani DM, Damiani LP, Guimarães HP, Romano ER, Regenga MM, Taniguchi LNT, Teixeira C, Pinheiro de Oliveira R, Machado FR, Diaz-Quijano FA, Filho MSA, Maia IS, Caser EB, Filho WO, Borges MC, Martins PA, Matsui M, Ospina-Tascón GA, Giancursi TS, Giraldo-Ramirez ND, Vieira SRR, Assef MDGPL, Hasan MS, Szczeklik W, Rios F, Amato MBP, Berwanger O, Ribeiro de Carvalho CR. Effect of Lung Recruitment and Titrated Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) vs Low PEEP on Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA*. 2017;318(14):1335. https://doi.org/10.1001/jama.2017.14171
91. Marini JJ, Jaber S. Dynamic predictors of VILI risk: beyond the driving pressure. *Intensive Care Medicine*. 2016;42(10):1597-1600.
92. Gattinoni L, Marini JJ, Collino F, Maiolo G, Rapetti F, Tonetti T, Vasques F, Quintel M.The future of mechanical ventilation: Lessons from the present and the past. *Critical Care*. 2017;21(1):183.
93. Rathgeber J, Schorn B, Falk V, Kazmaier S, Spiegel T, Burchardi H. The influence of controlled mandatory ventilation (CMV), intermittent man-

datory ventilation (IMV) and biphasic intermittent positive airway pressure (BIPAP) on duration of intubation and consumption of analgesics and sedatives. A prospective analysis in 596 patients following adult cardiac surgery. *European Journal of Anesthesiology*. 1997;14(6):576-582.

94. Walkey AJ, Nair S, Papadopoulos S, Agarwal S, Reardon CC. Use of airway pressure release ventilation is associated with a reduced incidence of ventilator-associated pneumonia in patients with pulmonary contusion. *Journal of Trauma*. 2011;70(3):E42-47. https://doi.org/10.1097/TA.0b013e3181d9f612
95. O'Donoghue FJ, Catcheside PG, Jordan AS, Bersten AD, McEvoy RD. Effect of CPAP on intrinsic PEEP, inspiratory effort, and lung volume in severe stable COPD. *Thorax*. 2002;57(6):533-539.
96. Schlobohm RM, Falltrick RT, Quan SF, Katz JA. Lung volumes, mechanics, and oxygenation during spontaneous positive-pressure ventilation: the advantage of CPAP over EPAP. *Anesthesiology.* 1981;55(4):416-422.
97. Morais CC, Koyama Y, Yoshida T, Plens GM, Gomes S, Lima CL, Ramos OP, Pereira SM, Kawaguchi N, Yamamoto H, Uchiyama A, Borges JB, Vidal Melo MF, Tucci MR, Amato MBP, Kavanagh BP, Costa ELV FY. High Positive End-Expiratory Pressure Renders Spontaneous Effort Non-Injurious American journal of respiratory and critical care medicine. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2018;Jan 11.
98. Vovk A, Binks AP. Raising end-expiratory volume relieves air hunger in mechanically ventilated healthy adults. *Journal of Applied Physiology*. 2007;103(3):779-786.
99. Yoshida T, Torsani V, Gomes S, De Santis RR, Beraldo MA, Costa EL, Tucci MR, Zin WA, Kavanagh BP, Amato MB. Spontaneous effort causes occult pendelluft during mechanical ventilation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2013;188(12):1420-1427. https://doi.org/10.1164/rccm.201303-0539OC
100. Yoshida T, Roldan R, Beraldo MA, Torsani V, Gomes S, De Santis RR, Costa EL, Tucci MR, Lima RG, Kavanagh BP, Amato MB. Spontaneous effort during mechanical ventilation: Maximal injury with less positive end-expiratory pressure. *Critical Care Medicine*. 2016;44(8):e678-88. https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001649
101. Yoshida T, Uchiyama A, Matsuura N, Mashimo T, Fujino Y. Spontaneous breathing during lung-protective ventilation in an experimental acute lung injury model. *Critical Care Medicine*. 2012;40(5):1578-1585. https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182451c40
102. Ярошецкий А.И., Проценко Д.Н., Резепов Н.А., Гельфанд Б.Р. Настройка положительного давления конца выдоха при паренхиматозной ОДН: Статическая петля «давление—объем» или транспульмональное давление? *Анестезиология и реаниматология*. 2014;59(4):53-59. Yaroshetskiy AI, Protsenko DN, Rezepov NA, Gelfand BR. Positive end-expiratory pressure adjustment in parenchimal respiratory failure: static pressure-volume loop or transpulmonary pressure? *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2014;59(4):53-59. (In Russ.).
103. Kallet RH, Hemphill JC, Dicker RA, Dicker RA, Alonso JA, Campbell AR, Mackersie RC, Katz JA. The spontaneous breathing pattern and work of breathing of patients with acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Respiratory Care*. 2007;52(8):989-995.
104. Kallet RH, Alonso JA, Luce JM, Matthay MA. Exacerbation of acute pulmonary edema during assisted mechanical ventilation using a low-tidal volume, lung-protective ventilator strategy. *Chest*. 1999;116(6):1826-1832.
105. Road JD, Leevers AM, Goldman E, Grassino A. Respiratory muscle coordination and diaphragm length during expiratory threshold loading. *Journal of Applied Physiology*. 1991;70(4):1554-1562.
106. Leevers AM, Road JD. Mechanical response to hyperinflation of the two abdominal muscle layers. *Journal of Applied Physiology*. 1989;66(5):2189-2195.
107. Farkas GA, Schroeder MA. Mechanical role of expiratory muscles during breathing in prone anesthetized dogs. *Journal of Applied Physiology*. 1990;69(6):2137-2142.
108. Calzia E, Lindner KH, Witt S, Schirmer U, Lange H, Stenz R, Georgieff M. Pressure-time product and work of breathing during biphasic continuous positive airway pressure and assisted spontaneous breathing. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1994;150(4):904-910.
109. Chiang AA, Steinfeld A, Gropper C, MacIntyre N. Demand-flow airway pressure release ventilation as a partial ventilatory support mode: comparison with synchronized intermittent mandatory ventilation and pressure support ventilation. *Critical Care Medicine*. 1994;22(9):1431-1437.
110. Henzler D, Pelosi P, Bensberg R, Dembinski R, Quintel M, Pielen V, Rossaint R, Kuhlen R. Effects of partial ventilatory support modalities on respiratory function in severe hypoxemic lung injury. *Critical Care Medicine*. 2006;34(6):1738-1745.
111. Neumann P, Golisch W, Strohmeyer A, Buscher H, Burchardi H, Sydow M. Influence of different release times on spontaneous breathing pattern during airway pressure release ventilation. *Intensive Care Medicine*. 2002;28(12):1742-1749.
112. Myers TR, MacIntyre NR. Respiratory controversies in the critical care setting. Does airway pressure release ventilation offer important new advantages in mechanical ventilator support? *Respiratory Care*. 2007;52(4):452-458.
113. Uyar M, Demirag K, Olgun E, Cankayali I, Moral AR. Comparison of oxygen cost of breathing between pressure-support ventilation and airway pressure release ventilation. *Anaesth Intensive Care*. 2005;33(2):218-222.
114. Gherini S, Peters RM, Virgilio RW. Mechanical work on the lungs and work of breathing with positive end-expiratory pressure and continuous positive airway pressure. *Chest*. 1979;76(3):251-256.
115. Chandra A, Coggeshall JW, Ravenscraft SA, Marini JJ. Hyperpnea limits the volume recruited by positive end-expiratory pressure. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 1994;150(4):911-917.
116. Cressoni M, Gotti M, Chiurazzi C, Massari D, Algieri I, Amini M, Cammaroto A, Brioni M, Montaruli C, Nikolla K, Guanziroli M, Dondossola D, Gatti S, Valerio V, Vergani GL, Pugni P, Cadringher P, Gagliano N, Gattinoni L. Mechanical Power and Development of Ventilator-induced Lung Injury. *Anesthesiology*. 2016;124(5):1100-1108. https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001056
117. Collino F, Rapetti F, Vasques F, Maiolo G, Tonetti T, Romitti F, Niewenhuys J, Behnemann T, Camporota L, Hahn G, Reupke V, Holke K, Herrmann P, Duscio E, Cipulli F, Moerer O, Marini JJ, Quintel M, Gattinoni L. Positive End-expiratory Pressure and Mechanical Power. *Anesthesiology.* 2019;130(1):119-130. https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002458
118. Kallet RH. Patient-ventilator interaction during acute lung injury, and the role of spontaneous breathing: part 2: airway pressure release ventilation. *Respiratory Care*. 2011;56(2):190-203.
119. Banner MJ, Jaeger MJ, Kirby RR. Components of the work of breathing and implications for monitoring ventilator-dependent patients. *Critical Care Medicine*. 1994;22:515-523.
120. Taylor D, Camporota L, Zhou Y, Kang Y. Estimation of true driving pressure during airway pressure release ventilation : Discussion on «Early application of airway pressure release ventilation may reduce the duration of mechanical ventilation in acute respiratory distress syndrome». *Intensive Care Medicine.* 2018;44(8):1364-1365. https://doi.org/10.1007/s00134-018-5250-5
121. Kenny J-ES. Driving Pressure in Airway Pressure Release Ventilation: a fool's errand? PulmCCM. 2018. Available at: https://pulmccm.org/ards-review/driving-pressure-in-airway-pressure-release-ventilation-a-fools-errand/Accessed October 20, 2019.
122. Tonetti T, Vasques F, Rapetti F, et al. A driving pressure and mechanical power: New targets for VILI prevention. *Annals of Translational Medicine.* 2017;5(14):286. https://doi.org/10.21037/atm.2017.07.08
123. Protti A, Andreis DT, Iapichino GE. Ventilation with Lower Tidal Volumes as Compared with Traditional Tidal Volumes for Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(18):1301-1308.
124. Piraino T, Fan E. Airway pressure release ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome: Not yet, we still need more data! *Journal of Thoracic Disease.* 2018;10(2): 670-673.
125. Mauri T, Cambiaghi B, Spinelli E, Langer T, Grasselli G. Spontaneous breathing: a double-edged sword to handle with care. *Annals of Translational Medicine.* 2017;5(14):292. https://doi.org/10.21037/atm.2017.06.55
126. Mireles-Cabodevila E, Kacmarek RM. Should Airway Pressure Release Ventilation Be the Primary Mode in ARDS? *Respiratory Care*. 2016;61(6):761-773.
127. Kallet RH. Patient-ventilator interaction during acute lung injury, and the role of spontaneous breathing: part 1: respiratory muscle function during critical illness. *Respiratory Care*. 2011;56(2):181-189.
128. Lalgudi Ganesan S, Jayashree M, Chandra Singhi S, Bansal A. Airway Pressure Release Ventilation in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. A Randomized Controlled Trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2018;198(9):1199-1207. https://doi.org/10.1164/rccm.201705-0989OC

Поступила 24.09.19
Received 24.09.19
Принята к печати 14.10.19
Accepted 14.10.19