

НАО «Карагандинский Медицинский Университет»

УДК 616.24-008:612.216.2-089.853-08

на правах рукописи

**ЕСЕНБАЕВА ГҮЛФАЙРУС ӘБДИМАЖИТҚЫЗЫ**

**Оценка положительного давления в конце выдоха для оптимизации искусственной вентиляции легких во время лапароскопических операций.**

8D10100– Медицина

Диссертация на соискание степени доктора философии (PhD)

Научные консультанты:  
кандидат медицинских наук, асс.профессор,  
Клюев Дмитрий Анатольевич,  
доктор медицинских наук, профессор,  
Молотов-Лучанский Вилен Борисович

Научный зарубежный консультант:  
доктор медицинских наук, профессор  
Ярошецкий Андрей Игоревич

Республика Казахстан  
Караганда, 2025

## СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ.....	4
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	8
1 Обзор литературы.....	14
1.1 Факторы, способствующие возникновению послеоперационных легочных осложнений.....	14
1.2 Современные аспекты настройки ИВЛ в операционной.....	16
1.3 Протективная ИВЛ и ее компоненты.....	18
1.3.1 Малый дыхательный объем.....	18
1.3.2 Фракция вдыхаемого кислорода ( $F_{iO_2}$ ) и рекрутмент-маневр.....	20
1.3.3 Положительное давление конца выдоха (РЕЕР) .....	23
1.4 РЕЕР - как компонент протективной вентиляции легких.....	24
1.4.1 Методы настройки РЕЕР.....	24
1.4.2 Особенности настройки РЕЕР у пациентов без ожирения и с ожирением.....	30
1.4.3 Особенности настройки РЕЕР в условиях пневмоперитонеума и в зависимости от положения пациента на операционном столе.....	31
2 Дизайн исследования.....	36
2.1 Систематический обзор и мета-анализ.....	36
2.1.1 Систематический обзор и мета-анализ у пациентов без ожирения.....	36
2.1.2 Систематический обзор и мета-анализ у пациентов с ожирением в положении обратного Тренделенбурга.....	39
2.1.3 Статистический анализ.....	42
2.2 Рандомизированное клиническое исследование.....	42
2.2.1 Материалы исследования.....	43
2.2.2 Методы исследования.....	45
2.2.3 Статистические методы.....	48
3 Результаты исследования.....	49
3.1 Результаты систематического обзора и мета-анализа у пациентов без ожирения.....	49
3.1.1 Характеристики исследований.....	49
3.1.2 Качество доказательств и риск предвзятости.....	53
3.1.3 Оксигенация.....	54
3.1.4 Динамическая податливость легких и движущее давление.....	65
3.1.5 Среднее артериальное давление и частота сердечных сокращений.....	72
3.1.6 Влияние дыхательного объема на результаты исследования: метарегрессия.....	80

3.1.7 Влияние положения пациента во время операции на результаты исследования: метарегрессия.....	88
3.2 Результаты систематического обзора и мета-анализа у пациентов с ожирением в положении обратного Тренделенбурга.....	99
3.2.1 Характеристики исследований.....	99
3.2.3 Оксигенация.....	103
3.2.4 Динамическая податливость респираторной системы.....	109
3.2.5 Движущее давление.....	114
3.2.6 Давление плато.....	118
3.2.7 Пиковое инспираторное давление.....	124
3.2.8 Среднее артериальное давление и частота сердечных сокращений.....	129
3.2.9 Послеоперационные легочные осложнения.....	137
3.2.10 Анализ P-кривой и уровень ложных совпадений.....	138
3.3 Результаты клинического исследования.....	152
4 Обсуждение.....	159
4.1 Мета-анализ у пациентов без ожирения.....	159
4.2 Мета-анализ у пациентов с ожирением в положении обратного Тренделенбурга.....	162
4.3 Клиническое исследование.....	168
ВЫВОДЫ.....	170
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	172
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	190
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	192

## НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

ГОСТ 7.32-2001 (изменения от 2006 г.). Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления;

ГОСТ 7.1-2003. Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления.

Решение Комитета по биоэтике НАО «Медицинского университета Караганды» (протокол №18 от 14.04.2022 г. присвоенный номер №18).

Требования к оформлению диссертаций протокол №8 от 24.03.2016.

## ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

ASA - Американское общество анестезиологов

C<sub>dyn</sub> – динамическая податливость респираторной системы

C<sub>stat</sub> – статическая податливость респираторной системы

CI (ДИ) – confidence interval, доверительный интервал

DP – driving pressure (движущее давление)

FDR - False Discovery Rate

FiO<sub>2</sub> - фракция вдыхаемого кислорода (%)

FRC – functional residual capacity

HPEEP – высокое положительное давление в конце выдоха

IL (ИЛ)– Interleukin, интерлейкин

iPEEP – индивидуализированное положительное давление в конце выдоха

LIS - Lung Injury Score

LPEEP – низкое положительное давление в конце выдоха

M – средняя величина, среднее значение

MPEEP – умеренное положительное давление в конце выдоха

P-SILI – patient self-inflicted lung injury, пациент-самоиндуцированное повреждение легких (П-СИПЛ)

PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> – отношение парциального давления кислорода к фракции кислорода во вдыхаемой смеси

pCO<sub>2</sub> – парциальное давление углекислого газа

PEEP – positive end-expiratory pressure, положительное давление конца выдоха

PetCO<sub>2</sub> – парциальное давление углекислого газа в конце выдоха

PIP - peak inspiratory pressure

PI – predictive interval

P<sub>plateau</sub> - plateau respiratory system pressure

PRISMA - Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis

SD – стандартное отклонение

VCO<sub>2</sub> – volumetric capnometry, волюметрическая капнометрия

ZPEEP – нулевое положительное давление в конце выдоха

pH - pondus Hydrogenii, водородный показатель

pO<sub>2</sub> – парциальное давление кислорода в крови

ROI - Region of Interest

TNF $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor Alpha) – Фактор некроза опухоли альфа

АД – артериальное давление

АДср- среднее артериальное давление

ВАПЛ - вентилятор-ассоциированное повреждение легких

ДО – дыхательный объем

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

мг/мл – миллиграмм на миллилитр

КЭОЛ - конечный экспираторный объем легких

мм.рт.ст. – миллиметр ртутного столба

НАО «МУК» - Некоммерческое Акционерное Общество «Медицинский Университет Караганды»

НИР - научно-исследовательская работа

нг/мл – нанограмм вещества в 1 мл плазмы или сыворотки крови

ОГДН - острая гипоксемическая дыхательная недостаточность

ОИ - Область интереса

ОПЛ - острое повреждение легких

ОРИТ - отделение интенсивной терапии и реанимации

ОРДС – острый респираторный дистресс синдром

пг/мл – пикограмм вещества в 1 мл плазмы

ПИВЛ – протективная искусственная вентиляция легких

ПНП - пневмоперитонеум

ПОЛО - послеоперационные легочные осложнения

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование

РМ- рекрутмент-маневр

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФГДС – фиброгастродуоденоскопия

ФОЕ - функциональная остаточная емкость

ЧД – частота дыханий

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭИТ - Электро-импедансная томография

ЭКГ - электрокардиограмма

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность исследования.**

Ежегодно в мире около 230 миллионов пациентов нуждаются в хирургическом вмешательстве с общей анестезией и искусственной вентиляцией легких (ИВЛ) [1]. С каждым годом лапароскопические операции становятся все более распространенными и приобретают статус основного метода хирургического вмешательства. Эта методика включает в себя выполнение минимального хирургического разреза с формированием доступа для введения лапароскопа, инсуффляцию брюшной полости углекислым газом (CO<sub>2</sub>) и установку дополнительных портов под непосредственным визуальным контролем через камеру с целью упрощения введения лапароскопических инструментов [2].

Пневмоперитонеум (ПНП) и положение пациента, необходимое для проведения лапароскопической операции, приводят к патофизиологическим изменениям, осложняющим анестезию [3]. ПНП характеризуется повышением внутрибрюшного давления (ВБД) и краниальным смещением диафрагмы, что может привести к интраоперационному формированию ателектазов и снижению конечного экспираторного объема легких (КЭОЛ) [4,5]. В то же время ПНП может снижать податливость дыхательной системы на 30-50% у здоровых пациентов [6,7]. Во время плановых абдоминальных операций под общей анестезией ателектазирование происходит почти у 90 % пациентов [8] и может стать очагом послеоперационной пневмонии. Одним из методов предотвращения воздействия ПНП на легочную ткань является применение положительного давления в конце выдоха (РЕЕР) [9]. РЕЕР признан компонентом протективной искусственной вентиляции легких (ПИВЛ) наряду с низким дыхательным объемом (ДО) 6-8 мл/кг идеальной массы тела [10,11]. С другой стороны, чрезмерный уровень РЕЕР может привести к перерастяжению легочной ткани и вызвать волюмотравму [12] и гемодинамическую нестабильность. Необходимо использовать достаточный уровень РЕЕР для минимизации формирования ателектазов, улучшения биомеханики дыхания и поддержания оксигенации.

В одном систематическом обзоре и мета-анализе пациентов отделений интенсивной терапии и реанимации (ОРИТ) без острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) не выявил снижения внутрибольничной смертности или сокращения продолжительности вентиляции легких у пациентов с более высоким уровнем РЕЕР. Однако гипоксемия и ОРДС возникали реже при более высоком РЕЕР (оцениваемом по артериальному парциальному давлению кислорода ( $PaO_2$ ) или индексу  $PaO_2/FiO_2$ ) [13]. В большом observational исследовании у пациентов отделения общей хирургии без ожирения РЕЕР 5 смН<sub>2</sub>O был определен как протективный фактор, связанный с меньшим количеством послеоперационных легочных осложнений (ПОЛО) [14]. Кроме того, нулевой РЕЕР был связан с худшими исходами, включая повышенную гипоксемию, вентилятор-ассоциированную пневмонию и внутрибольничную смертность [15]. Только один систематический обзор и сетевой мета-анализ предположил, что индивидуально подобранный РЕЕР в сочетании с рекрутмент маневром (РМ) может быть оптимальной стратегией вентиляции легких в сочетании с низким ДО в абдоминальной хирургии, но в нем использовалась смешанная популяция пациентов, перенесших как лапароскопические, так и открытые операции [16]. Более высокий РЕЕР может использоваться у больных с ожирением, поскольку некоторые исследования указывают на ухудшение биомеханики дыхания у этой группы пациентов [17,18]. Несмотря на то, что низкий ДО признан протективным компонентом ИВЛ во время проведения операций, РКИ, сравнивающие уровни РЕЕР во время лапароскопической хирургии, были небольшими и показали противоречивые результаты по влиянию РЕЕР на оксигенацию, биомеханику дыхания и гемодинамическую стабильность [16,19–26]. Ни в одном мета-анализе не изучалось влияние РЕЕР на оксигенацию, биомеханику дыхания или гемодинамику при лапароскопических операциях ни у пациентов с ожирением, ни у пациентов без ожирения. Таким образом, оптимальный уровень РЕЕР во время

лапароскопических операций у пациентов без повреждения легких остается неясным и спорным.

Вследствие неоднозначности существующих данных многими авторами активно разрабатывается идея персонализированного подбора величины интраоперационного РЕЕР [27–29]. Также необходимо дальнейшее проведение исследований для определения эффективного и безопасного интраоперационного уровня РЕЕР во время лапароскопических операций.

#### **Цель исследования.**

Сравнительная оценка эффективности ИВЛ с персонифицированным способом оптимизации РЕЕР и стандартной ИВЛ во время лапароскопических операций.

#### **Задачи исследования:**

1. Провести мета-анализ исследований, оценивающий эффективность ИВЛ в зависимости от уровня РЕЕР (низкий, средний, высокий и персонифицированный), дыхательного объема, а также положению на операционном столе у пациентов без ожирения при лапароскопических вмешательствах;
2. Провести мета-анализ исследований, оценивающий эффективность ИВЛ в зависимости от уровня РЕЕР (низкий, средний, высокий и персонифицированный), дыхательного объема, а также положению на операционном столе у пациентов с ожирением при лапароскопических вмешательствах;
3. Оценить показатели гемодинамики, оксигенации и биомеханики респираторной системы у больных при стандартной и персонифицированных стратегиях ИВЛ по уровню РЕЕР во время лапароскопических операций;

### **Научная новизна.**

Впервые проведена комплексная оценка влияния РЕЕР во время лапароскопических операций на оксигенацию, податливость респираторной системы и гемодинамику у пациентов с ожирением и без ожирения. Впервые определены параметры для персонифицированного подбора РЕЕР во время лапароскопической холецистэктомии. Разработан и апробирован метод персонифицированной интраоперационной настройки РЕЕР путем титрования по наилучшей статической податливости респираторной системы.

### **Практическая значимость результатов.**

Полученные результаты позволяют индивидуализировать выбор стратегии РЕЕР в зависимости от индекса массы тела, положения пациента и типа хирургического вмешательства. Такой подход способствует улучшению оксигенации, оптимизации биомеханики дыхательной системы и снижению риска послеоперационных легочных осложнений.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. У пациентов без ожирения, во время лапароскопического вмешательства, стратегии НРЕЕР и iРЕЕР по сравнению с LРЕЕР улучшают оксигенацию и респираторную биомеханику без значимого влияния на гемодинамику с высокой вариабельностью истинного эффекта, в то время как положение Тренделенбурга и высокий ДО при LРЕЕР оказывают негативное влияние на респираторную биомеханику и гемодинамику.
2. У пациентов с ожирением, во время лапароскопического вмешательства в положении обратного Тренделенбурга, использование стратегий НРЕЕР и iРЕЕР, по сравнению с LРЕЕР, улучшает оксигенацию и респираторную биомеханику без значимого влияния на гемодинамику с высокой вариабельностью истинного эффекта.
3. Персонифицированное титрование РЕЕР при лапароскопической холецистэктомии обеспечивает улучшение периоперационной оксигенации по сравнению с фиксированным РЕЕР в 5 см H<sub>2</sub>O, без негативного влияния на дыхательную механику и гемодинамику.

4. Независимо от индекса массы тела пациента (без ожирения и с ожирением) и положения пациента на операционном столе (Тренделенбург/обратный Тренделенбург), высокий и персонифицированный уровни РЕЕР обеспечивают оптимальную оксигенацию и респираторную биомеханику при лапароскопических вмешательствах без негативного влияния на гемодинамику.

#### **Внедрение в практику.**

Метод персонифицированной настройки интраоперационного уровня РЕЕР во время лапароскопической холецистэктомии, основанный на титровании по лучшей статической податливости респираторной системы, как параметра протективной ИВЛ, разработанный в рамках данного исследования, внедрён в рутинную практику врача-анестезиолога при лапароскопических хирургических вмешательствах в Национальном Научном Онкологическом Центре. Акт внедрения №7 (приложение А).

#### **Личный вклад автора в исследование.**

Автором самостоятельно проведены сбор, обработка и анализ материала, выполнены мета-анализы, систематизация и описание полученных результатов. Весь объем работы выполнен и оформлен в виде диссертации лично автором.

#### **Апробация работы.**

Основные положения проведенного исследования доложены, опубликованы и обсуждены на: Международном V Юбилейном конгрессе ОО «Казахское общество анестезиологов и реаниматологов» 24-25 июня 2022 г. и X Международном научно-практическом форуме «Инновационные технологии в респираторной медицине» 30 сентября - 01 октября 2022 г., на Форуме анестезиологов и реаниматологов России XXI съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов Санкт-Петербург, РФ, 14-16 октября 2023г. и 13-15 октября 2024 г., на 18-ом Мировом Конгрессе анестезиологов (World Congress of Anaesthesiologists - WCA2024), Сингапур, 3-7 марта 2024г. и на

конгрессе Европейского сообщества анестезиологов и реаниматологов «Euroanesthesia 2024», Германия, 24-26 мая 2024г.

#### **Публикации.**

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, включая 2 систематических обзора и мета-анализа в международных изданиях, индексируемых в Clarivate Analytics и Scopus; 2 статьи в журналах, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования Республики Казахстан; 1 свидетельство о государственной регистрации прав на объект авторского права (приложение Б).

#### **Объем и структура диссертации.**

Диссертация содержит 196 страниц машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, основной части (материалы и методы исследования, результаты исследования), заключения, 3 таблиц, 133 рисунков и списка использованных источников, включающего в себя 175 источника.

## **1 Обзор литературы**

### **1.1 Факторы, способствующие возникновению послеоперационных легочных осложнений**

Лапароскопическая хирургия обладает рядом преимуществ: улучшение косметических результатов, благодаря минимизации размеров хирургических разрезов, снижение частоты периоперационных осложнений, кровопотери, уменьшение послеоперационного болевого синдрома и более быстрое восстановление [30–32]. Применение лапароскопических методов также связано с общим сокращением продолжительности пребывания больных в стационаре и снижением расходов в области здравоохранения [33].

Анестезиологи должны хорошо понимать, что несмотря на то, что лапароскопическая хирургия обладает многочисленными преимуществами, она влечет за собой определенный набор рисков для пациентов и требует глубокого понимания практических и физиологических изменений, связанных с хирургической техникой, положением пациента и наложением пневмоперитонеума. Демографический состав пациентов, подвергающихся различным лапароскопическим процедурам, в настоящее время охватывает широкий спектр индексов массы тела и сопутствующих заболеваний. Следовательно, необходимо тщательно следить за оптимизацией и стабилизацией состояния пациентов в течение всего периоперационного периода. Также для лапароскопической хирургии есть ряд противопоказаний. Абсолютные противопоказания к лапароскопии встречаются нечасто, относительные противопоказания включают в себя: тяжелые ишемические или клапанные заболевания сердца, повышенное внутричерепное давление и не устраненную гиповолемию. Поэтому понимание этих особенностей и адекватная настройка параметров искусственной вентиляции легких в периоперационном периоде, имеет огромное значение.

ИВЛ – один из неотъемлемых компонентов общей анестезии при проведении лапароскопических операций. Несмотря на быстрое развитие медицины и появление респираторов новых поколений, искусственная вентиляция легких

все еще остается небезопасной процедурой и может оказывать повреждающий эффект на легочную ткань [34–36]. При неадекватно настроенных параметрах ИВЛ может приводить к повреждению как легочной ткани (вентилятор-ассоциированное повреждение легких, ВАПЛ) [37], так и дыхательной мускулатуры [12,38], тем самым провоцируя повреждения даже изначально здоровой легочной ткани и вызывая прогрессирование паренхиматозной дыхательной недостаточности. Более того, могут возникать послеоперационные легочные осложнения (ПОЛО) – группа заболеваний дыхательной системы, четкого определения которому до сих пор нет, связанные как с самой операцией, так и с анестезией/ИВЛ. ИВЛ сопряжена с увеличением риска баро-, волюмо-, ателекто- и биотравм легких и, как следствие их, - развитием полиорганной недостаточности [14,15]. Приблизительно 30% хирургических пациентов, подвергающихся общей анестезии с ИВЛ, согласно данным больших когортных исследований, находятся в группах с промежуточным или высоким риском развития острых ПОЛО [39,40]. Растяжение альвеол и ателектазы вызывают высвобождение воспалительных медиаторов, что приводит к повреждению легких и других органов [41].

В результате многочисленных клинических и экспериментальных работ к настоящему времени четко определены 4 повреждающих механизма ИВЛ – баротравма, волюмотравма, ателектотравма и биотравма [42–44].

1) Баротравма - возникает вследствие высокого транспульмонального давления, то есть разностью между давлением в альвеоле и давлением в плевральной полости;

2) Волюмотравма - регионарное перерастяжение легочной ткани с деформацией альвеол, возникающее вследствие перерастяжения легкого высоким объемом;

3) Ателектотравма - повреждение легочной ткани (альвеолярного эпителия, эндотелия сосудов, внеклеточной стромы) в результате повторяющегося спадения и открытия альвеол при ИВЛ [5].

4) Биотравма – возникает в результате местного и системного высвобождения воспалительных медиаторов вследствие как прямого повреждения клеток легочной ткани, так и механизма «механотрансдукции» – превращения механических стимулов в биохимические реакции [41].

Однако в недавних исследованиях стали выделять дополнительные концепции повреждения легочной ткани, связанные с ИВЛ – неблагоприятное кардиопульмональное взаимодействие, сдвиговое повреждение на границе вентилируемых и ателектатических тканей, повреждение при дефляции легких, а также пациент-самоиндуцированное повреждение легкого (patient self-inflicted lung injury/P-SILI). P-SILI – повреждение легких, вызванное активными попытками спонтанного вдоха пациентом, вследствие возникающим диафрагмальным усилием, которое вызывает колебания плеврального давления из-за асинхронии и/или высокого респираторного драйва.

## **1.2 Современные аспекты настройки ИВЛ в операционной**

Частота ПОЛО после абдоминальных операций составляет приблизительно 5% [39,45]. Кроме того, ПОЛО существенно связаны с продолжительным пребыванием в стационаре, а также повышенным риском смертности. Использование стратегии протективной искусственной вентиляции легких (ПИВЛ), включая низкий дыхательный объем (ДО) и положительное давление в конце выдоха, направлено на предотвращение развития ателектазов и улучшение газообмена [46,47]. Было также установлено, что РЕЕР снижает смертность у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) и у критически больных пациентов [48].

Если с настройками параметров ИВЛ в ОРИТ при острой гипоксемической дыхательной недостаточности (ОГДН), как при первичном повреждении легких, так и при вторичном, более или менее понятно, то вопрос о протективной вентиляции легких во время общей анестезии в операционной остается дискуссионным и открытым. Хотя ни один метод анестезии не доказал клинического превосходства над другими методами, общая анестезия

с контролируемой вентиляцией легких, по-видимому, является самым безопасным методом при лапароскопических операциях [49]. Было проведено несколько крупных рандомизированных исследований, показавших, что использование более низкого ДО связано с улучшением исходов и снижением частоты вентилятор-индуцированных повреждений легких [50,51]. Современные рекомендации предлагают ДО 6 мл/кг идеальной массы тела для ведения пациентов с острым повреждением легких (ОПЛ) или ОРДС. В дополнение к малому ДО повышение уровня положительного давления в конце выдоха в настоящее время рассматривается как неотъемлемая часть протективной вентиляции легких [52]. Более низкий ДО может вызвать формирование ателектазов, особенно при низких значениях РЕЕР или его отсутствии, поэтому необходимо использовать достаточный РЕЕР для минимизации ателектазирования и поддержания оксигенации. Существуют также доказательства того, что искусственная вентиляция может быть вредна для легких и других систем органов при искусственной вентиляции легких у пациентов без ОПЛ или ОРДС [52].

В плановой абдоминальной хирургии в условиях общей анестезии ателектазы образуются почти у 90% пациентов [8]. Несмотря на наличие исследований о положительном влиянии протективной ИВЛ, вопрос о роли отдельных компонентов этого метода в улучшении результатов лечения по-прежнему является нерешенным. Протективная ИВЛ в периоперационный период при абдоминальных операциях у пациентов с интактными легкими позволяет снизить риск развития ПОЛО. Доказанными компонентами протективной ИВЛ считается использование малого ДО и РЕЕР, однако, оптимальный уровень РЕЕР при открытых и лапароскопических вмешательствах у больных с и без ожирения до сих пор остается предметом дискуссий.

Авторы Кохрановского обзора, опубликованного в 2014 г., сделали заключение о недостаточном объеме данных для обоснования выводов о влиянии интраоперационного РЕЕР на летальность и ПОЛО [9,53]. Также в

настоящее время активно исследуется вопрос персонализированного подбора величины интраоперационного РЕЕР [54].

### **1.3 Протективная ИВЛ и ее компоненты**

Для того чтобы снизить риск возникновения ВАПЛ/ПОЛО, необходимо проведение протективной ИВЛ в периоперационном периоде, которая включает в себя: малый дыхательный объем - направлено на уменьшение эффекта перерастяжения альвеол (волюмотравма) [41]; минимально необходимую инспираторную концентрацию кислорода ( $FiO_2$ ); маневр открытия альвеол - для форсированного открытия спавшихся альвеол [55]; ограничение давления в дыхательных путях и обязательное использование положительного конечного экспираторного давления- для увеличения остаточной функциональной емкости легких и предотвращения спадения дыхательных путей и альвеол на выдохе (ателектотравма) [9]. Эти меры позволяют улучшить вентиляционно-перфузионное соотношение и оксигенацию крови.

#### **1.3.1 Малый дыхательный объем**

Применение малого ДО в операционной практике является ключевым компонентом ПИВЛ, направленной на снижение риска вентилятор-ассоциированного повреждения легких и послеоперационных осложнений. Традиционно в практике ИВЛ применялись большие ДО (10–12 мл/кг массы тела) для предотвращения ателектазов и обеспечения адекватной оксигенации. Однако исследования показали, что использование больших ДО может приводить к перерастяжению альвеол и развитию волюмотравмы, что, в свою очередь, способствует высвобождению провоспалительных цитокинов и развитию системного воспалительного ответа. Вентиляция с использованием больших ДО и низкого РЕЕР была сопряжена с достоверно более значительным повреждением легких по шкале Lung Injury Score (LIS). При анализе изменения концентрации медиаторов  $TNF\alpha$ ,  $IL1\beta$  и  $IL6$  отмечено достоверное увеличение концентрации всех провоспалительных цитокинов в группе больных с «традиционным» режимом ИВЛ по сравнению с группой с

протективной ИВЛ. Увеличение концентрации провоспалительных медиаторов в бронхо-альвеолярно-лаважной жидкости свидетельствует о развитии биотравмы у больных с «традиционным» режимом ИВЛ. Таким образом, ИВЛ в «традиционном» режиме, т. е. с использованием неоправданно больших дыхательных объемов и низкого РЕЕР у пациентов с тяжелой травмой и интактными легкими, сопряжена с повреждающим действием, способствует увеличению частоты и тяжести развития нозокомиальной пневмонии, увеличивает длительность проведения управляемой вентиляции легких и длительность пребывания больных в ОРИТ. Вместе с тем она не влияет на 28-дневную летальность больных [56].

В последние годы проведено множество исследований, посвященных сравнению различных стратегий вентиляции, включая использование малого ДО, положительного давления в конце выдоха (ПДКВ) и маневров рекрутмента в операционной. Liu и соавторы провели рандомизированное контролируемое исследование, которое показало, что протективная ИВЛ с более низким ДО, умеренным РЕЕР и регулярными рекрутмент-маневрами во время общей анестезии улучшает оксигенацию и снижает частоту послеоперационных легочных осложнений [57]. Мета-анализ, проведенный Serpa Neto и соавторами, включавший 20 рандомизированных контролируемых исследований с участием 2822 пациентов, показал, что применение малого ДО (менее 10 мл/кг) ассоциируется с уменьшением частоты острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и снижением общей смертности. Однако авторы отмечают, что снижение ДО ниже 6 мл/кг может быть связано с риском гиповентиляции и гиперкапнии, особенно у пациентов с ожирением или повышенной потребностью в вентиляции. Таким образом, оптимальный диапазон ДО следует подбирать индивидуально, учитывая физиологические особенности пациента и характер хирургического вмешательства [13].

Мета-анализ, проведенный Gu и соавторами, показал, что применение ИВЛ с низким ДО и умеренным или высоким уровнем РЕЕР ( $\geq 5$  см вод. ст.) во время

общей анестезии уменьшает количество послеоперационных легочных осложнений у хирургических пациентов [58]. В другом мета-анализе, опубликованном в 2018 году, авторы проанализировали данные 19 рандомизированных контролируемых исследований с участием 1548 пациентов, сравнивая протективную вентиляцию с традиционной вентиляцией во время общей анестезии. Результаты показали, что протективная вентиляция ассоциируется со снижением риска послеоперационных пневмоний и необходимостью в послеоперационной респираторной поддержке (как неинвазивной, так и инвазивной), а также снижением продолжительности нахождения в стационаре. Однако не было выявлено значимого влияния на длительность пребывания в ОРИТ и риски баротравмы [59].

Таким образом, современные исследования и мета-анализы подтверждают эффективность применения малого ДО в сочетании с РЕЕР и рекрутмент-маневрами для снижения риска послеоперационных легочных осложнений. Однако выбор оптимальных параметров вентиляции должен быть индивидуализирован с учетом состояния пациента и типа хирургического вмешательства.

### 1.3.2 Фракция вдыхаемого кислорода ( $F_{iO_2}$ ) и рекрутмент-маневр

Поддержание адекватной оксигенации является одной из основных целей ИВЛ. Высокие значения  $F_{iO_2}$  (более 80%) традиционно используются для предотвращения гипоксемии во время анестезии и хирургических вмешательств. Однако длительное применение высоких концентраций кислорода может приводить к образованию резорбционных ателектазов, оксидативному стрессу и повреждению легочной ткани.

Рандомизированное контролируемое исследование, проведенное Meuhoff и соавторами, изучало влияние высокой  $F_{iO_2}$  (0,8) на риск послеоперационных инфекций и легочных осложнений [60]. Авторы отметили, что, несмотря на потенциальное снижение частоты хирургической инфекций, применение высокой концентрации кислорода было ассоциировано с повышенным риском

легочных осложнений, включая ателектазы, пневмонию и дыхательную недостаточность. В исследовании Li и коллеги сравнили применение  $FiO_2$  0,8 и 0,3 у пациентов, перенесших абдоминальные операции [61]. Результаты продемонстрировали отсутствие значимых различий в частоте послеоперационных легочных осложнений между группами. Однако было отмечено, что пациенты, получавшие  $FiO_2$  0,3, реже сталкивались с тяжелыми формами легочных дисфункций, что свидетельствует о возможных неблагоприятных эффектах гипероксии. В соответствии с полученными данными, авторы рекомендуют использовать минимально необходимую  $FiO_2$  для поддержания сатурации гемоглобина в пределах 92–96%, что позволяет снизить риск оксидативного повреждения и легочных осложнений.

В мета-анализе, проведенном Wetterslev и коллегами, включавший 28 рандомизированных клинических исследований с участием 9330 пациентов, не выявил значимого увеличения риска респираторной недостаточности (RR 1.25, 95% CI 0.79–1.99) или серьезных нежелательных явлений (RR 0.96, 95% CI 0.65–1.43) при использовании высокой  $FiO_2$  ( $\geq 60\%$ ) в периоперационном периоде [62]. Однако убедительных доказательств снижения частоты инфекций хирургической области также не получено (RR 0.87, 95% CI 0.71–1.07), за исключением подгруппы пациентов, получавших профилактические антибиотики, где наблюдалось их снижение (RR 0.76, 95% CI 0.60–0.97). Таким образом, выбор оптимальной  $FiO_2$  должен учитывать баланс между риском гипоксемии, оксидативного повреждения и инфекционных осложнений, а также индивидуальные особенности пациента и специфику хирургического вмешательства.

Рекрутмент маневр (РМ) представляют собой кратковременное повышение давления в дыхательных путях с целью раскрытия спавшихся альвеол и улучшения вентиляционно-перфузионного соотношения. Он является важным компонентом протективной вентиляции легких и может снижать риск развития ПОЛО. Применение РМ особенно актуально у пациентов с ОРДС или при наличии интраоперационных факторов риска развития ателектазов.

Однако его применение сопряжено с определёнными рисками, включая возможное ухудшение гемодинамики и увеличение лёгочного сосудистого сопротивления. Вопрос о рутинном использовании РМ у пациентов с интактными лёгкими и какой именно протокол РМ наиболее эффективный и безопасный до сих пор остаётся открытым.

Мета-анализ 12 исследований, включавших 2756 пациентов, показал, что применение МРЛ снижает частоту ПОЛО (RR = 0.67; 95% CI, 0.49–0.90;  $p < 0.05$ ). Наибольшую пользу продемонстрировали протоколы, в которых РМ сочетался с протективной вентиляцией лёгких, включая низкий дыхательный объём (ДО) и умеренный уровень РЕЕР [63]. Однако высокая гетерогенность данных ( $I^2 = 67\%$ ) требует осторожного подхода к интерпретации результатов. В исследовании Oh et al. было показано, что проведение МРЛ в полулатеральном положении снижает гемодинамические нарушения по сравнению с выполнением процедуры в положении на спине (уменьшение снижения систолического давления:  $-18.6\%$  vs.  $-27.6\%$ ,  $p = 0.001$ ). Также было отмечено значительное улучшение оксигенации (рост PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> на  $39.3\%$  vs.  $18.2\%$ ,  $p = 0.001$ ), что может свидетельствовать о более равномерном распределении вентиляции в лёгких [64].

Несмотря на эти преимущества, в другом РКИ не было выявлено значимого снижения частоты ПОЛО при применении РМ с давлением 30 см H<sub>2</sub>O в течение 30 секунд во время лапароскопической колоректальной хирургии. Однако данная стратегия приводила к снижению пикового давления в дыхательных путях, что может быть полезно для профилактики баротравмы [65].

При однолёгочной вентиляции применение РЕЕР и РМ также показало физиологические преимущества. В мета-анализе Peel et al. было установлено, что МРЛ увеличивает PaO<sub>2</sub> в среднем на 82 мм рт. ст., а РЕЕР – на 30.3 мм рт. ст. Однако различий между высокими и низкими уровнями РЕЕР выявлено не было, что свидетельствует о необходимости дальнейших исследований для определения оптимального уровня давления [66].

Кроме того, исследования подтверждают, что РМ могут снижать дыхательное сопротивление и повышать растяжимость лёгких. В работе Nakahira et al. у пациентов, подвергшихся общей анестезии, после РМ регистрировалось снижение дыхательного сопротивления (R5) с 7.3 до 6.4 см H<sub>2</sub>O/л/сек (p<0.05), а также уменьшение пикового и плато-давления в дыхательных путях [67].

Таким образом, применение РМ в сочетании с РЕЕР может способствовать снижению частоты ПОЛО, улучшению оксигенации и уменьшению дыхательного сопротивления. Однако остаётся открытым вопрос о наилучшем протоколе проведения РМ, особенно при лапароскопических вмешательствах и однолёгочной вентиляции. Дальнейшие исследования необходимы для оптимизации параметров РМ и определения их клинической значимости.

### 1.3.3 Положительное давление конца выдоха (РЕЕР)

Выбор оптимального уровня РЕЕР может предотвратить развитие ПОЛО. При высоком уровне РЕЕР альвеолы могут быть перераздуты, возможно, с увеличением легочного сосудистого сопротивления. Однако использование низкого уровня РЕЕР может быть недостаточным для предотвращения формирования ателектазов [41]. Исследования показывают, что использование стратегии ПИВЛ в сравнении со стандартной ИВЛ без РЕЕР, оказывает протективный эффект у пациентов с нормальной функцией легких, подвергающихся абдоминальной хирургии, что снижает частоту возникновения ПОЛО [68,69]. Несмотря на проведенные исследования, которые рекомендуют использовать низкий ДО [41], оптимальный уровень РЕЕР до сих пор не установлен [68,69]. Многоцентровое обсервационное исследование показало, что примерно 20% пациентов вообще не получают РЕЕР во время обычного анестезиологического пособия [70]. В исследовании "Intraoperative Protective Ventilation Trial", в которое были включены пациенты, перенесшие большие абдоминальные операции с промежуточным и высоким риском развития ПОЛО, стратегия ПИВЛ с использованием более низких ДО и РЕЕР 6 см H<sub>2</sub>O была связана с улучшением клинических исходов по сравнению с практикой стандартной ИВЛ, включающей более высокие ДО

и отсутствие РЕЕР [68]. В другом исследовании, в которое были включены пациенты, перенесшие абдоминальные не лапароскопические операции длительностью более 2 часов, стратегия ПИВЛ с РЕЕР 10 см H<sub>2</sub>O привела к улучшению дыхательной функции и снижению модифицированного клинического балла легочной инфекции (mCPIS) по сравнению со стандартной стратегией вентиляции легких [69]. По результатам еще одного исследования низкий ДО в сочетании с низким РЕЕР (3 см H<sub>2</sub>O) может увеличивать риск развития ПОЛО у пациентов, перенесших крупные хирургические вмешательства, такие как гепатэктомия [71]. В многоцентровом исследовании с участием пациентов, подвергшихся открытой абдоминальной хирургии с высоким риском развития ПОЛО, стратегия вентиляции легких с высоким РЕЕР (12 см H<sub>2</sub>O) не снижала частоту развития ПОЛО, но с большей вероятностью провоцировала гемодинамическую нестабильность, поэтому авторы рекомендуют стратегию вентиляции легких с низким ДО в сочетании с низким РЕЕР ( $\leq 2$  см H<sub>2</sub>O) [72].

Следует отметить, что все упомянутые исследования охватывали только открытые хирургические вмешательства, исключая пациентов, перенесших лапароскопические операции. Также необходимо учесть воздействие пневмоперитонеума на респираторную систему и ее функцию. Роль РЕЕР в интраоперационном периоде для предотвращения ПОЛО при лапароскопических операциях до сих пор остается неясной.

#### **1.4 РЕЕР как компонент протективной вентиляции легких**

Положительное давления конца выдоха – это давление, создающееся в дыхательных путях в конце выдоха, для поддержания их открытыми и предотвращения их коллабирования.

##### **1.4.1 Методы настройки РЕЕР**

###### **1.4.1.1 Метод титрования по пищеводному давлению**

В последние годы в медицинскую практику входит метод настройки РЕЕР по транспульмональному давлению [73,74]. Транспульмональное давление — это

разница между давлением внутри и снаружи альвеолы (т.е. в плевральной полости и средостении). Теоретически альвеола будет открыта при величине транспульмонального давления на выдохе равной или выше нуля. У здоровых людей с нормальными легкими транспульмональное давление слегка положительное, благодаря чему поддерживается функциональная остаточная емкость легких. Для тяжелобольных пациентов с ОРДС важно поддерживать альвеолы в открытом состоянии, чтобы свести к минимуму формирование ателектазов в конце выдоха, которые могут способствовать вентилятор-ассоциированному повреждению легких, и, возможно, увеличивать риск смерти [73–77]. С помощью измерения давления в пищеводе можно оценить плевральное давление и, таким образом, определить транспульмональное давление [73,78–81]. РЕЕР настраивают в соответствии с давлением на выдохе в нижней трети пищевода (аналогом давления в плевральной полости) для того, чтобы транспульмональное давление было выше нуля и, соответственно, не было условий для коллапса альвеол за счет сдавления их извне [82,83]. В группе пациентов без респираторных заболеваний, перенесших лапароскопические операции, выявлена значительная, но ограниченная связь между пищеводным давлением и давлением в брюшной полости. Внутрибрюшное давление не может предсказать пищеводное давление, но может предоставить дополнительную информацию, полезную при настройке ИВЛ [84].

Во время ИВЛ с положительным давлением транспульмональное давление ( $P_L$ ) представляет собой величину давления, которое непосредственно прикладывается к паренхиме легких и определяет степень раздувания легких [4]. При любом заданном уровне давления открытия дыхательных путей ( $P_{RS}$ )  $P_L$  определяется взаимодействием упругости легких и грудной стенки ( $E_L$  и  $E_{CW}$  соответственно). У здоровых людей  $E_L$  и  $E_{CW}$  примерно равны, следовательно,  $P_L$  составляет примерно половину  $P_{RS}$  [84,85]. Во время лапароскопических операций  $P_L$  значительно уменьшается из-за индуцированного ПНП увеличения  $E_{CW}$  [86]. Снижение давления,

раздувающего легкие, провоцирует формирование ателектазов в зависимых областях легких с ухудшением газообмена и биомеханики легких. Для восстановления  $P_L$  [86] обычно предлагается рекрутмент-маневр (PM) с последующим применением стандартного РЕЕР на уровне 5 см  $H_2O$ . Однако физиологические данные свидетельствуют о том, что сразу после PM РЕЕР следует индивидуализировать, чтобы максимизировать рекрутирование альвеол с минимизацией их перераздувания [87]. Несмотря на эти физиологические соображения, мало что известно о том, как установить оптимальный уровень РЕЕР во время лапароскопических операций. Настройка РЕЕР в соответствии с измерением давления в пищеводе для оценки транспульмонального давления продемонстрировала улучшение податливости респираторной системы и улучшение оксигенации у тяжелобольных взрослых пациентов с ОРДС [74,78]. Несмотря на отмеченные успехи, клиническое распространение данной методики ограничено. Частично это может быть связано с незнанием технологии и инвазивным характером измерения пищевого давления [73,74,77–81].

#### 1.4.1.2 Метод титрования по электро-импедансной томографии

Электро-импедансная томография (ЭИТ) — это неинвазивный и безлучевой метод функциональной визуализации, используемый для отображения региональной аэрации легких и распределения вентиляции, который позволяет выявить ателектатические, перераздутые и адекватно рекрутированные участки в различных областях легких [88]. Это прикроватная система мониторинга, которая в реальном времени определяет изменения региональной вентиляции во время ИВЛ, она может быть полезным инструментом для индивидуальных стратегий протективной вентиляции легких и смягчения неблагоприятного воздействия анестезии и хирургии на дыхательную систему. Клинические исследования у пациентов с ОРДС, где применялся маневр постепенного титрования РЕЕР с помощью ЭИТ, показали перспективность данного метода [89,90], что стало толчком для широкого применения ЭИТ в периоперационном периоде. Для проведения ЭИТ-

исследований требуется размещение электродов в области грудной клетки. Электроды размещаются либо по отдельности с равным расстоянием между ними, либо интегрируются в электродные пояса или полосы, что делает их применение удобным для пользователя. В некоторых приборах для ЭИТ используется 16 электродов, разработаны также системы с большим и меньшим количеством электродов. Электроды обычно располагаются в одной поперечной плоскости, хотя описано и косое расположение. Большие раны грудной клетки, множество грудных дренажных трубок, непроводящие повязки или токопроводящие проволочные швы могут препятствовать проведению измерений или влиять на них.

При проведении ЭИТ через пары электродов подается очень малый переменный электрический ток, а на остальных электродах измеряется результирующее напряжение. Наиболее распространенная схема подачи тока и измерения напряжения - через соседние пары электродов. Другие схемы подачи тока и измерения напряжения используются все чаще и могут заменить смежную схему, поскольку обладают техническими преимуществами. Расположение плоскости электрода влияет на результаты исследования [91,92], поэтому для сопоставимости исследований необходимо одинаковое расположение электродов. Электроды не следует располагать ниже шестого межреберного промежутка, так как диафрагма может периодически попадать в плоскость измерения [92]. Осанка и тип вентиляции также влияют на результаты исследования [93,94]. Для облегчения интерпретации результатов ЭИТ следует фиксировать конкретные вентиляционные маневры, режим и настройки ИВЛ.

Последовательно измеряя регионарные показатели податливости респираторной системы, полученные с помощью ЭИТ, можно количественно определить объем тканей, которые циклически схлопываются во время исследования, не участвуя в вентиляции, и возвращаются к адекватной вентиляции, ранее нарушенной из-за перераздувания.

ЭИТ использует кадры данных, полученные в одном цикле подачи тока, и измерения напряжения для создания сырых изображений. Скорость сканирования ЭИТ может достигать до 50 кадров в секунду, что позволяет оценивать функцию легких в динамике. ЭИТ чувствительна к изменениям электрической проводимости тканей, отражающим изменения объема газа, крови или жидкости в легких [95]. Реконструкция изображений с временной разницей используется для отслеживания динамических физиологических процессов. Развитие новых алгоритмов реконструкции направлено на улучшение качества изображений и их адаптацию под анатомическую форму грудной клетки.

Анализ данных ЭИТ основан на волнообразных характеристиках, получаемых из серии сырых изображений ЭИТ в пикселях изображения. Область интереса (ОИ/ROI) определяется в изображении, отображая временные волны, отражающие изменения электрического импеданса, вызванные физиологическими или патологическими эффектами. Цифровая фильтрация частот часто применяется для изоляции периодических явлений, в то время как не периодические изменения могут быть вызваны, например, изменением объема газа при вентиляции [96]. ЭИТ обладает улучшенной устойчивостью к артефактам, таким как движения тела или воздействия медицинских устройств.

Изображения ЭИТ показывают поперечное сечение всей грудной клетки, идеально анализируя только волновые характеристики, связанные с легочными регионами. Для определения ROI, отражающих легочные области, разработаны различные подходы, учитывающие гетерогенность вентиляции [97].

ROI легких обычно делится на четыре части с одинаковой высотой от вентральной (ROI1 и ROI2) до дорсальной (ROI3 и ROI4) [87]. Различные исследования показали, что титрование РЕЕР под руководством ЭИТ оказалось ценным методом оптимизации РЕЕР у животных и людей [99,100]. Циклические изменения содержания воздуха и крови в легких являются

основными факторами, определяющими импеданс, что позволяет оценивать с помощью ЭИТ не только вентиляцию, но и перфузию. Некоторые исследования показали, что как в здоровых, так и в травмированных легких распределение легочного кровотока, оцененное с помощью ЭИТ, хорошо согласуется с данными, полученными с помощью компьютерной томографии [101,102].

Несколько последних исследований подтвердили надежность ЭИТ для выбора индивидуального оптимального РЕЕР во время операций. Pereira et al. показали, что интраоперационный подбор оптимального РЕЕР с помощью ЭИТ не только снижает движущее давление и улучшает податливость легких и оксигенацию, но и снижает частоту и тяжесть послеоперационных ателектазов [29]. Nestler et al. продемонстрировали, что по сравнению с фиксированным РЕЕР 5 см H<sub>2</sub>O индивидуально подобранный РЕЕР, титрованный с помощью ЭИТ в сочетании с маневрами рекрутирования (RM), может улучшить оксигенацию, распределение вентиляции и объем легких в конце выдоха во время общей анестезии [25]. В робот-ассистированной хирургии в положении Тренделенбурга группа с ЭИТ-титрованием РЕЕР и ДО 6 мл/кг идеальной массы тела показала значительное улучшение вентиляции в ROI и низкое движущее давление (DP), в сравнении со стандартной группой с ДО 9 мл/кг и РЕЕР 2 см H<sub>2</sub>O [103]. Схожие результаты были получены у пожилых пациентов во время тораскоскопических операций с односторонней вентиляцией. Группа с индивидуальным РЕЕР показала значительное улучшение оксигенации и респираторной биомеханики, что подтверждено увеличением PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, улучшением динамической податливости и снижением DP по сравнению с группой с фиксированным РЕЕР 5 см H<sub>2</sub>O. [100].

ЭИТ может быть важным средством для отслеживания функции легких во время общей анестезии. Для выявления всех преимуществ мониторинга ЭИТ в операционной необходимо проведение более крупных исследований с долгосрочной оценкой. Также остается неясным, способно ли титрование

PEEP с помощью ЭИТ улучшить вентиляцию и оптимизировать глобальную оксигенацию во время лапароскопической хирургии при низкой фракции кислорода во вдыхаемой смеси ( $FiO_2$ ). Несмотря на преимущества данной методики, имеется ряд ограничений, что может влиять на широкое применение в клинической практике: ЭИТ требует специального оборудования и технической подготовки, что может быть сложно внедрить и поддерживать в операционной среде. Необходимость в настройке и калибровке системы может затруднить её использование в реальном времени в ходе операции. ЭИТ может быть менее эффективной или неприменимой для пациентов с определёнными анатомическими особенностями, с ожирением, а также положением на операционном столе, что также может ограничивать её использование в операционной среде.

#### 1.4.2 Особенности настройки PEEP у пациентов без ожирения и с ожирением

Рост внутрибрюшного давления и развитие компартмент- синдрома ухудшают биомеханику легких и газообмен [104,105]. У пациентов с ожирением пневмоперитонеум существенно не повышает плевральное давление и не сдавливает легкие. Добавление PEEP 7- см  $H_2O$  вызывало значительное снижение  $E_{RS}$  с ПНП, но не раньше, и PEEP не повлиял на  $E_L$ .

Следует отличать эффекты ПНП во время лапароскопической операции от эффектов постепенного увеличения внутрибрюшного объема, вызванного менее острыми состояниями, такими как беременность, ожирение и асцит. Хотя такие состояния, как ожирение, связаны с повышенным абдоминальным давлением [106,107], они обычно не достигают уровня, наблюдаемого при ПНП (20 см  $H_2O$ ). При хронических состояниях, вероятно, существует достаточное время для адаптации скелетных мышц брюшной стенки и, возможно, диафрагмы, к дополнительному внутрибрюшному объему, не вызывая большого подъема брюшного давления. Адаптация диафрагмальной мышцы к длине уменьшит диафрагмальное напряжение и

трансдиафрагмальное давление, позволяя диафрагме смещаться дальше в грудную клетку, тем самым увеличивая плевральное давление в покое.

#### 1.4.3 Особенности настройки РЕЕР в условиях пневмоперитонеума и в зависимости от положения пациента на операционном столе

Лапароскопические процедуры обладают рядом преимуществ в послеоперационном периоде, позволяющих пациентам быстрее выздороветь и сократить время пребывания в больнице. Эти преимущества объясняют все возрастающий успех лапароскопической хирургии, которая была предложена для многих хирургических процедур. Лапароскопическая хирургия требует создания пневмоперитонеума для формирования рабочего пространства в брюшной полости, обеспечивая безопасное введение троакаров и инструментов, а также обнажение содержимого брюшной полости. Интраперитонеальная инсуфляция углекислым газом ( $\text{CO}_2$ ) является наиболее распространенным методом для поднятия брюшной стенки и создания пространства в брюшной полости.  $\text{CO}_2$  представляет собой прозрачный, не поддающийся воспламенению растворимый газ. Введение газа начинается с потока 4-6 л/мин, что приводит к повышению внутрибрюшного давления до 10-20 мм рт. ст. Для поддержания этого давления продолжается подача газа в объеме 200-400 мл/мин. Основная цель - поддерживать внутрибрюшное давление ниже 15 мм рт. ст., так как клинические проявления повышенного внутрибрюшного давления, включая нарушения со стороны почек и дыхания, становятся заметными при давлении от 15 до 25 мм рт. ст. [108]. Увеличение внутрибрюшного давления инициирует физиологические реакции, которые могут быть нежелательными, особенно для пациентов с ограниченным физиологическим резервом. Однако эти изменения можно эффективно регулировать с целью снижения рисков возникновения осложнений у пациентов на этапах интраоперационного и послеоперационного периодов. Пневмоперитонеум и положение пациента, необходимое для лапароскопии, вызывают патофизиологические изменения, которые усложняют ведение анестезии [49]. ПНП- сложное, но хорошо переносимое патофизиологическое

состояние, которое значительно влияет на дыхательную биомеханику: создает повышенное пиковое давление вдоха ( $P_{peak}$ ) и давление плато ( $P_{plateau}$ ), снижает динамическую податливость дыхательной системы ( $C_{dyn}$ ), а также способствует образованию интраоперационных ателектазов [109–112]. В процессе лапароскопии абсорбция  $CO_2$  через перитонеальную мембрану может вызывать гиперкапнию и ацидоз, поэтому необходимо регулировать минутную вентиляцию [113]. Во время анестезии из-за увеличения внутрибрюшного давления, краниального смещения диафрагмы и изменения торакоабдоминальной конфигурации легкие сдавливаются, что может привести к образованию компрессионных ателектазов [114,115]. Появление ателектазов уменьшает количество альвеол, доступных для вентиляции, что приводит к увеличению мертвого пространства, дисбалансу между вентиляцией и перфузией, а также снижению артериального уровня оксигенации ( $PaO_2$ ) [116,117].

Необходимо отметить, что ИВЛ сама по себе является одним из основных факторов, способствующих развитию ПОЛО [118]. ПНП также играет важную роль, часто превышая давление в дыхательных путях при ИВЛ во время лапароскопических операций [119]. Этот градиент давлений обычно вызывает краниальное смещение диафрагмы и коллабирование прилегающей легочных ткани. Кроме того, ПНП снижает податливость респираторной системы и оксигенацию [120]. Все эти факторы, связанные с повышенным внутрибрюшным давлением, в итоге приводят к формированию ателектазов [121]. Считается, что РЕЕР может предотвращать образование ателектазов, поддерживая дыхательные пути открытыми и обеспечивая адекватный газообмен в конце выдоха в условиях высокого внутрибрюшного давления [41]. Однако необходимо учесть, что уровень РЕЕР должен быть индивидуально адаптирован к особенностям пациента и хирургического вмешательства, в частности к положению пациента. Некоторые исследования указывают на то, что очень низкие уровни РЕЕР могут потенциально способствовать образованию ателектазов, так как способствуют повторному

закрытию и открытию мелких дыхательных путей, что в свою очередь вызывает ателекторавму [122]. Однако более высокие уровни РЕЕР могут увеличивать давление в дыхательных путях и, вероятно, оказывать отрицательное влияние на гемодинамику, преимущественно за счет влияния на правые отделы сердца.

Во время лапароскопических операций могут использовать различные положения пациента, включая положение Тренделенбурга (голова вниз), обратное положение Тренделенбурга (голова вверх), литотомическое и боковое положение, направленные на облегчение хирургического доступа. Люди с высоким индексом массы тела, тяжелыми заболеваниями сердечно-сосудистой или дыхательной систем, а также пожилые люди могут быть особенно восприимчивы к значительным изменениям положения тела.

Положение Тренделенбурга приводит к снижению функциональной остаточной емкости легких. В сочетании с ПНП это положение еще больше снижает функциональную остаточную емкость, потенциально опуская ее ниже объема закрытия. Это приводит к коллапсу дыхательных путей и формированию ателектазов. Образование ателектазов может усугубить уже существующее вентиляционно-перфузионное несоответствие. Применение РЕЕР во время вентиляции легких помогает предотвратить это явление. Диафрагмальное смещение, вызванное повышением внутригрудного давления, приводит к снижению податливости дыхательной системы. Смещение легких в краниальном направлении в положении Тренделенбурга может привести к эндобронхиальной интубации или смещению дыхательных путей, а повторяющееся движение эндотрахеальной трубки может вызвать отек верхних дыхательных путей. Кроме того, положение Тренделенбурга может повышать внутричерепное давление, провоцировать отек головного мозга и способствовать развитию субконъюнктивального хемоза, что усугубляется гиперкапнией, возникающей в результате поглощения  $\text{CO}_2$  во время пневмоперитонеума.

Обратное положение Тренделенбурга способно устранить вентиляционно-перфузионное несоответствие, снизить внутричерепное давление и уменьшить риск пассивной регургитации. Тем не менее, оно несет в себе риск снижения венозного возврата, что приводит к гипотензии и, возможно, вызывает церебральную и сердечную ишемию у предрасположенных пациентов. Поэтому очень важно устранить любую предрасполагающую гиповолемию до начала хирургического вмешательства.

Во время постоянной инсуффляции  $\text{CO}_2$  при ПНП  $\text{PaCO}_2$  прогрессивно увеличивается у пациентов, находящихся под принудительной вентиляцией легких во время гинекологических лапароскопических операций в положении Тренделенбурга или во время лапароскопической холецистэктомии в обратном положении Тренделенбурга. Из-за уменьшения ДО и последующей минутной вентиляции, уровень  $\text{CO}_2$  у этих пациентов часто повышается [123]. Несмотря на то, что наблюдалось значительное увеличение  $\text{PaCO}_2$  после ПНП в стандартной группе (ДО 10 мл/кг, РЕЕР 0) при обратном положении Тренделенбурга и положении Тренделенбурга, не было обнаружено никакой разницы в группе с низким ДО 6 мл/кг и РЕЕР 5 см.вд.ст ни в одной позиции [23]. Влияние обратного положения Тренделенбурга на биомеханику дыхания менее известно [124,125], хотя некоторые исследования предполагают ухудшение биомеханики дыхания у пациентов с ожирением [17,18].

В исследовании Russo и др. [22] изучали влияние РЕЕР на дыхательную систему и сердечную функцию с помощью трансторакальной эхокардиографии. Они показали, что значения  $\text{PaO}_2$  были улучшены в группах с РЕЕР 5 и 10, а как  $\text{PaCO}_2$ , так и  $\text{PetCO}_2$  увеличились после инсуффляции газа в контрольной группе с РЕЕР 0. Оба этих показателя были уменьшены с помощью РЕЕР 10 см  $\text{H}_2\text{O}$ , а РЕЕР 5 см  $\text{H}_2\text{O}$  улучшил значения только  $\text{ETCO}_2$ . В другом исследовании использовали ДО 10 мл/кг и РЕЕР 0 см  $\text{H}_2\text{O}$  против ДО 6 мл/кг и РЕЕР 5 см  $\text{H}_2\text{O}$ , и положительные отличия были замечены в значениях  $\text{PaCO}_2$  и pH газов артериальной крови. Однако значения  $\text{PaO}_2$

снижались после ПНП в обеих группах. Чтобы предотвратить это, после ПНП можно было провести маневр рекрутирования [23].

Общеизвестно, что общая анестезия и искусственная вентиляция легких способствуют развитию ателектазов в гравитационно-зависимых областях легких [4]. Кроме того, ПНП, высокая концентрация вдыхаемого кислорода и общие анестетики также предрасполагают пациентов к образованию ателектазов во время лапароскопических процедур [126,127]. Уже было продемонстрировано, что ингаляционные анестетики, такие как энфлуран и закись азота, уменьшают цилиарное движение респираторного эпителия, снижают стабильность поверхностно-активных веществ и усиливают выработку слизи [128].

Мы предполагаем, что в сравнении с низким РЕЕР, персонифицированный РЕЕР может улучшить биомеханику респираторной системы, предотвратить появление ПОЛО и снизить проявления органной дисфункции. Предполагаемые результаты могут способствовать дальнейшему улучшению знаний о воздействии интраоперационного РЕЕР на биомеханику респираторной системы, оксигенацию, ПОЛО, а также на выживаемость и продолжительность пребывания в больнице у пациентов, подвергшихся лапароскопической операции.

## **2 Дизайн исследования**

Исследование проводилось в два этапа. На первом этапе выполнены систематические обзоры и мета-анализы, направленные на оценку влияния различных уровней РЕЕР у пациентов, перенесших лапароскопические операции, как с ожирением, так и без ожирения, с анализом параметров респираторной биомеханики, оксигенации и гемодинамики. Такой подход был обусловлен выраженными физиологическими различиями в механике дыхания, влиянием ожирения на податливость легочной ткани, высоким риском формирования ателектазов и большей вероятностью развития послеоперационных респираторных осложнений у данной категории больных. Проведение отдельных мета-анализов позволило учесть эти особенности и получить клинически значимые результаты, подтверждающие необходимость персонализированного подбора параметров искусственной вентиляции легких.

На втором этапе проведено проспективное клиническое исследование по персонализированной настройке РЕЕР методом титрования по наилучшей статической податливости дыхательной системы у пациентов, которым выполнялась лапароскопическая холецистэктомия.

### **2.1 Систематический обзор и мета-анализ**

#### **2.1.1 Систематический обзор и мета-анализ у пациентов без ожирения**

Проведен систематический обзор и мета-анализ в соответствии с рекомендациями Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis (PRISMA) [129]. Протокол данного мета-анализа был предварительно зарегистрирован в международной проспективной регистрационной базе данных систематических обзоров (CRD42022362379; зарегистрирован 09 октября 2022 года).

##### **2.1.1.1 Стратегия поиска**

Был произведен поиск рандомизированных клинических исследований на английском языке, которые изучали влияние различных уровней РЕЕР на оксигенацию, респираторную биомеханику и гемодинамику у пациентов без

ожирения во время лапароскопических операций. Исследования были найдены путем электронного поиска в базах данных PubMed, Cochrane Library, Web of Science и Google Scholar двумя исследователями, которые не просматривали подробности исследований. Обзор был ограничен исследованиями, опубликованными в срок с января 2012 года по январь 2022 года поскольку методика интраоперационной ИВЛ и методы хирургического вмешательства изменились за последнее десятилетие. Все статьи, найденные на этих платформах, были проанализированы на соответствие по заголовку и аннотации. Для потенциально значимых статей были получены полные тексты для анализа. Из этих статей, а также из связанных обзоров и мета-анализов все ссылки и потенциально значимые заголовки были проверены вручную.

Во время поиска использовались следующие поисковые запросы или их комбинации использовались:

```
((((((((((((((("Tidal Volume"[Mesh]) OR "Tidal Volumes") OR "Volume, Tidal") OR "Volumes, Tidal")))) OR (((((((((((((((("Positive-Pressure Respiration"[Mesh]) OR "Positive-Pressure Respiration") OR "Positive-Pressure Respirations") OR "Respiration, Positive Pressure") OR "Respirations, Positive-Pressure") OR "Positive Pressure Ventilation") OR "Positive-Pressure Ventilation") OR "Positive-Pressure Ventilations") OR "Ventilation, Positive Pressure") OR "Ventilations, Positive-Pressure") OR "Positive End-Expiratory Pressure") OR "End-Expiratory Pressure, Positive") OR "End-Expiratory Pressures, Positive") OR "Positive End-Expiratory Pressure") OR "Positive End-Expiratory Pressures") OR "Pressure, Positive End-Expiratory") OR "Pressures, Positive End-Expiratory")))))))) AND "Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) NOT (((("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh] AND "animals"[Mesh])))))))) AND "laparoscopic".
```

#### 2.1.1.2 Критерии включения

В обзор были включены исследования, соответствующие следующим критериям:

1. Исследование было рандомизированным контролируемым исследованием.

2. Целевая популяция включала взрослых пациентов без ожирения, которым проводили общую анестезию с ИВЛ с дыхательными объемами 6-8 мл/кг идеальной массы тела во время лапароскопических операций за последние десять лет.

3. Стратегии легочной вентиляции были разделены по уровням РЕЕР (низкий РЕЕР (LPEER): <5 см H<sub>2</sub>O; умеренный РЕЕР (MPEER): 5-8 см H<sub>2</sub>O; высокий РЕЕР (HPEER): >8 см H<sub>2</sub>O; индивидуализированный РЕЕР (iPEER): РЕЕР, установленный с помощью специальной физиологической техники - электрической импедансной томографии или транспульмонального давления. Из исследования были исключены работы, написанные не на английском языке, не в формате полного текста, а также исследования, в которых для общей анестезии использовалась ИВЛ с ларингеальной маской.

#### 2.1.1.3 Извлечение данных

Основная цель заключалась в сравнении эффекта различных стратегий РЕЕР на оксигенацию и податливость респираторной системы у взрослых пациентов без ожирения, которым проводилась общая анестезия с ИВЛ во время лапароскопической операции. Вторичной целью было сравнение эффекта различных стратегий РЕЕР на частоту сердечных сокращений и среднее артериальное давление у взрослых пациентов без ожирения, которым проводилась общая анестезия с ИВЛ во время лапароскопической операции.

Оксигенация оценивалась путем интраоперационного измерения артериального парциального напряжения кислорода (PaO<sub>2</sub>) или расчета отношения артериального парциального напряжения кислорода к вдыхаемой фракции кислорода (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>). Податливость респираторной системы оценивалась по C<sub>dyn</sub> или измерениям DP, учитывая, что C<sub>dyn</sub> представляет собой не только эластичность дыхательной системы, но и сопротивление дыхательных путей, вызванное периодическим рекрутированием/дерекрутированием альвеол и малых дыхательных путей. Гемодинамика оценивалась посредством измерения неинвазивного среднего артериального давления (АД<sub>ср</sub>) и частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Если данные были доступны только в графическом формате, для их количественной оценки использовалась программа GetData Graph Digitizer 2.25.

#### 2.1.1.4 Оценка качества

Для оценки качества включенных исследований в пяти областях использовался инструмент оценки риска предвзятости Кохран (Risk of Bias Assessment Tool/RoB 2.0): процесс рандомизации [D1], отклонение от предполагаемых вмешательств [D2], отсутствие данных о результате [D3], измерение результатов [D4] и выборка отчетных результатов [D5]. Кроме того, каждая область оценивалась как высокий риск, низкий риск или некоторые опасения с использованием Кохрановских критериев для оценки риска предвзятости [130].

#### 2.1.2 Систематический обзор и мета-анализ у пациентов с ожирением в положении обратного Тренделенбурга

Систематический обзор и мета-анализ был проведен в соответствии с рекомендациями, изложенными в документе PRISMA [129]. Протокол данного мета-анализа был предварительно зарегистрирован в базе данных Международного проспективного регистра систематических обзоров (CRD42023488971; зарегистрирован 14 декабря 2023 г.).

Был проведен тщательный обзор PubMed, Google Scholar, Cochrane Library и Embase с целью выявления рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с 2000-х годов по декабрь 2023 года по изучению влияния различных уровней положительного давления в конце выдоха (PEEP) на взрослых с ожирением, подвергающихся лапароскопической операции. Сначала РКИ проверились на релевантность на основе названия и аннотации, а затем подробно изучились полные тексты отобранных РКИ.

##### 2.1.2.1 Стратегия поиска

Использовались следующие поисковые термины или комбинации поисковых терминов:

((((((((((((((("Tidal Volume"[Mesh]) OR Tidal Volumes) OR Volume, Tidal) OR Volumes, Tidal))) OR (((((((((((((((("Positive-Pressure Respiration"[Mesh]) OR Positive-Pressure Respiration) OR Positive-Pressure Respirations) OR Respiration, Positive Pressure) OR Respirations, Positive-Pressure) OR Positive Pressure Ventilation) OR Positive-Pressure Ventilation) OR Positive-Pressure Ventilations) OR Ventilation, Positive Pressure) OR Ventilations, Positive-Pressure) OR Positive End-Expiratory Pressure) OR End-Expiratory Pressure, Positive) OR End-Expiratory Pressures, Positive) OR Positive End-Expiratory Pressure) OR Positive End-Expiratory Pressures) OR Pressure, Positive End-Expiratory) OR Pressures, Positive End-Expiratory)))))) AND Randomized Controlled Trial[Publication Type]) NOT (((animals [Mesh] not (humans [Mesh] and animals [Mesh])))))) AND laparoscopic AND (obese AND obesity).

#### 2.1.2.2 Критерии включения исследований

Были произведен поиск литературы, отбирая и исключая нерелевантные статьи. Названия и аннотации были проверены для выявления потенциально релевантных исследований, оценивающих влияние уровня РЕЕР на дыхательную систему и гемодинамику у пациентов с ожирением, подвергающихся лапароскопической операции. Были включены только те исследования, в которых сообщалось о РЕЕР,  $PaO_2$  или расчете отношения  $PaO_2/FiO_2$ ,  $C_{dyn}$ ,  $P_{plateau}$ , пиковом инспираторном давлении (PIP), DP, АДср, частоте сердечных сокращений (ЧСС) у взрослых с ожирением, подвергшихся лапароскопическим операциям, включая исследования с определенной подгруппой лапароскопической резекции толстой кишки в смешанных хирургических процедурах и исследования с группами пациентов, обозначенных как "колоректальные", где выполнялись только абдоминальные разрезы и отсутствовали разрезы промежности.

В обзор были включены исследования, соответствующие следующим критериям PICOS:

1. Популяция: взрослые пациенты с ожирением, которым проводилась общая анестезия с ИВЛ с дыхательными объемами  $\leq 10$  мл/кг во время лапароскопической операции с 2000-х годов по декабрь 2023 года.
2. Вмешательство: уровень РЕЕР во время ИВЛ (фиксированный или индивидуализированный).
3. Сравнение: стратегии легочной вентиляции были разделены по уровням РЕЕР в соответствии с наиболее распространенной стратификацией включенных исследований: (низкий РЕЕР (LРЕЕР): 0–4 см H<sub>2</sub>O; умеренный РЕЕР (MРЕЕР): 5–8 см H<sub>2</sub>O; высокий РЕЕР (HРЕЕР): >8 см H<sub>2</sub>O; индивидуализированный РЕЕР (iРЕЕР): РЕЕР, установленный с помощью специальной физиологической техники – по лучшей податливости или с помощью ультразвукового исследования.
4. Результаты: PaO<sub>2</sub> или отношение PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, C<sub>dyn</sub>, P<sub>plateau</sub>, PIP, DP, среднее артериальное давление, частота сердечных сокращений.
5. Дизайн исследования: рандомизированное контролируемое исследование.

#### 2.1.2.3 Извлечение данных

Основная цель исследования заключалась в сравнении эффектов фиксированных и индивидуализированных стратегий РЕЕР на оксигенацию и респираторную биомеханику у взрослых пациентов с ожирением, которым проводилась лапароскопическая операция с ИВЛ.

Оксигенация оценивалась путем интраоперационного измерения PaO<sub>2</sub> или отношения PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> во время пневмоперитонеума. Дыхательная бимеханика оценивалась по C<sub>dyn</sub>, P<sub>plateau</sub>, PIP, DP. Гемодинамика оценивалась с АДср и частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Если данные были доступны только в графическом формате, для их количественной оценки использовалась программа GetData Graph Digitizer 2.25.

#### 2.1.2.4 Оценка качества

Для оценки качества включенных исследований по семи критериям был использован Инструмент оценки риска предвзятости Cochrane (Risk of Bias

Assessment Tool) в программе RevMan, версия 5.4: генерация случайной последовательности [D1], сокрытие распределения [D2], систематическую ошибку выполнения [D3], систематическую ошибку выявления [D4], неполные исходные данные [D5], избирательное представление результатов [D6] и другие виды систематической ошибки [D7]. Кроме того, каждая область оценивалась как высокий риск, низкий риск или некоторые опасения с использованием Кохрановских критериев для оценки риска предвзятости [130]. Для оценки вероятности систематической ошибки публикации, а также возможного влияния множественных сравнений был проведён анализ P-кривой и коррекция на уровень ложных открытий (False Discovery Rate, FDR) с использованием онлайн-программ, работающих на базе R-кода (<https://www.p-curve.com/app4/> и <https://tools.carbocation.com/FDR>).

### 2.1.3 Статистический анализ

Статистический анализ данных для обоих мета-анализов был выполнен с использованием двух программных приложений: Review Manager software (RevMan, версия 5.4)" и Stata17.0 (StataCorp, College Station, TX, USA). Объединенные непрерывные результаты были представлены в виде средней разницы (MD) с 95% доверительными интервалами (CI), стандартизированной средней разницы (SMD) с 95% прогностическими интервалами (PI). В связи с ожидаемой гетерогенностью между исследованиями была использована модель случайных эффектов. Гетерогенность оценивали с помощью взвешенной суммы квадратов наблюдений ( $\text{Chi}^2$ ), дисперсии истинного размера эффекта ( $\text{Tau}^2$ ) и отношения избыточной дисперсии к общей дисперсии ( $I^2$ ). При значении  $p < 0,1$  для  $\text{Chi}^2$  считалось, что истинный эффект варьирует. Для статистической оценки наличия систематической ошибки публикаций был проведён тест Egger, основанный на анализе асимметрии воронкообразного графика. Воронкообразные графики использовались для выявления систематической ошибки публикации, тогда как лесные графики позволяли визуализировать размеры эффекта и доверительные интервалы отдельных исследований, а также общий оценочный эффект в рамках

метаанализа. Для оценки устойчивости полученных результатов был проведён анализ чувствительности, заключающийся в поочерёдном исключении отдельных исследований. Для оценки влияния значения дыхательного объема, положения тела во время операции (Тренделенбурга или обратного Тренделенбурга), а также рекрутмент маневра на результаты исследования в мета-анализе для пациентов без ожирения, использовалась мета-регрессия, рассчитывался тест на остаточную однородность ( $Q_{res}$ ), коэффициент регрессии,  $R^2$  для доли дисперсии между исследованиями, объясненной ковариатами, и построены пузырьковые диаграммы.

## **2.2 Рандомизированное клиническое исследование**

Данное рандомизированное контролируемое исследование получило одобрение этического комитета НАО Медицинского Университета Караганды, Караганда, Казахстан от 14 апреля 2021 года с номером протокола 18 и присвоенным №66. Настоящий протокол был разработан в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и зарегистрирован на сайте ClinicalTrials.gov до включения пациентов в исследование (NCT05222893). При оформлении диссертации придерживались применимых Сводных стандартов проведения исследований (Consolidated Standards of Reporting Trials/CONSORT) [131]. Письменное информированное согласие было получено от всех пациентов до рандомизации.

Исследование проводилось на базе «Многопрофильной больницы им. профессора Х. Ж. Макажанова». Перед забором материала для исследования и проведения ИВЛ всем пациентам были разъяснены цели проводимого исследования. После согласия пациентов на участие в исследовании ими было подписано информированное согласие.

### **2.2.1 Материалы исследования**

В настоящее исследование были включены пациенты в возрасте от 18 лет, подвергшиеся лапароскопической холецистэктомии. Были исключены из исследования пациенты с физическим статусом Американского общества анестезиологов (ASA) III и более класса, пациенты с серьезными сердечно-

сосудистыми или респираторными заболеваниями, пациенты со значительными патологическими поражениями глотки и пищевода, пациенты с противопоказаниями к титрованию РЕЕР, включая повышение внутричерепного давления или гемодинамическую нестабильность, пациенты с аритмиями, а также пациенты, отказавшиеся дать письменное информированное согласие.

Все пациенты были рандомизированы в одну из двух групп (основную или контрольную) с помощью компьютерной последовательности рандомизации ([www.sealedenvelope.com](http://www.sealedenvelope.com)), назначение сообщалось лечащему врачу до поступления пациента в операционную. Основная группа – это пациенты с калькулезным холециститом, которым проводилась ИВЛ с настройкой РЕЕР путем титрования по лучшей статической податливости респираторной системы; контрольная группа – пациенты с калькулёзным холециститом, которым проводилась стандартная ИВЛ с РЕЕР 5 см H<sub>2</sub>O на всем протяжении операции.

Всем пациентам в условиях стационара проводили клинические, инструментальные и лабораторные методы исследования согласно клиническому протоколу №60 Министерства здравоохранения Республики Казахстан «Острый/хронический калькулезный холецистит». При поступлении дежурный хирург проводил объективный осмотр живота. Проведенные основные лабораторные исследования, согласно стандарту операционных процедур: общий анализ крови, общий анализ мочи, микрореакция, группа крови, резус-фактор, определение сахара в крови, АЛТ, АСТ, креатинина, остаточного азота мочевины, общего белка и фракций, амилазы крови, коагулограммы, ВИЧ. Из инструментальных исследований: ЭКГ, обзорная рентгенография органов грудной и брюшной полости, УЗИ органов брюшной полости. Дополнительно некоторым пациентам проводили ФГДС, КТ органов брюшной полости.

До оперативного вмешательства, через час и 24 часа после оперативного вмешательства, производился забор артериальной крови на КЩС при дыхании воздухом, определялись  $PaO_2$  и производился расчет отношения  $PaO_2/FiO_2$ .

После того, как исследуемые были доставлены в операционную, перед индукцией общей анестезии всем пациентам проводился стандартный мониторинг, включающий неинвазивное измерение артериального давления (АД), пульсоксиметрию, ЭКГ и неинвазивное измерение сердечного выброса с использованием технологии времени прохождения пульсовой волны (Vismo, Nihon Kohden, Япония). Индукция общей анестезии проводилась с помощью пропофола 1,5–2 мг/кг, фентанила 0,1–0,2 мг/кг и рокурония 0,6 мг/кг для облегчения интубации трахеи с помощью интубационной трубки соответствующего размера. После индукции и интубации в лучевую артерию был установлен артериальный катетер для повторного забора проб газов артериальной крови.

Исследование КЩС артериальной крови проводилось на базе ОРИТ КГП на ПХВ «Многопрофильная больница имени профессора Макажанова Х.Ж.».

Материал исследования – сыворотка артериальной крови, а также параметры респираторной биомеханики и гемодинамики 60 пациентов, которым проводилась ИВЛ во время лапароскопической холецистэктомии.

## 2.2.2 Методы исследования

### 2.2.2.1 Методика проведения анестезии

После доставки испытуемых в операционную проводился забор артериальной крови на КЩС для оценки вентиляционной и перфузионной функции легких с помощью аппарата для анализа газового и кислотно-основного состава крови (Модель ABL800 FLEX, Radiometer, Дания). Применялся стандартный интраоперационный мониторинг жизненно важных параметров (т. е. электрокардиограмма, пульсоксиметрия, неинвазивное измерение артериального давления).

После вводного наркоза с помощью внутривенного введения пропофола из расчета 2 мг/кг, фентанила 0,1–0,2 мг/кг и рокурония 0,6 мг/кг, была

обеспечена оротрахеальная интубация и была начата искусственная вентиляция легких в принудительном режиме управления (VCV) на аппарате искусственной вентиляции легких Hamilton-C2 mechanical ventilator (Hamilton Medical, Switzerland). Дыхательный объем устанавливался 6 мл/кг идеальной массы тела,  $FiO_2$  устанавливался для поддержания  $SpO_2 > 92\%$ , а частота дыхания устанавливалась для достижения и поддержания конечной концентрации углекислого газа в конце выдоха 30 – 45 мм рт. ст. Продолжительность времени вдоха составляла 33% от общего времени аппаратного дыхания, была установлена инспираторная пауза, составляющая 20% от времени вдоха. Первоначально РЕЕР не устанавливался. Пропрофол из расчета 2–10 мг/кг/ч, фентанил 0,05-0,15 мг/кг/мин, и рокуроний по необходимости вводились в соответствии с планом поддержания анестезии.

#### 2.2.2.2 Протокол исследования

В исследовании приняли участие 60 пациентов, которые были разделены на две группы по 30 человек. Расчет объема выборки был проведен с использованием программы PASS 15.0. Определение размера выборки основывалось на данных, полученных в исследовании Sen и Erdogan Doventas [135], где группа с РЕЕР 10 показала среднее значение  $PaO_2$  176,1 (37,9) мм рт. ст. после 30 минут пневмоперитонеума, в то время как в группе с РЕЕР 5 среднее значение  $PaO_2$  составило 135,2 (36,9) мм рт. ст. Для выявления аналогичной разницы в  $PaO_2$  при мощности теста 80% и уровне значимости  $\alpha = 0,05$  размер выборки составил 14 человек на группу. С учётом возможного выбытия из исследования было включено 60 пациентов. Основную группу составили пациенты с калькулезным холециститом, которым проводилась ИВЛ с регулировкой РЕЕР по наилучшей статической податливости респираторной системы ( $iPEER = 30$ ). Контрольную группу составили пациенты с калькулезным холециститом, которым проводилась стандартная вентиляция с РЕЕР 5 см H<sub>2</sub>O на протяжении всей операции (РЕЕР 5 = 30).

В группе титрования iPEEP уровень PEEP регулировался до достижения наилучшего показателя статической податливости (Cstat) респираторной системы. Титрование PEEP проводилось с шагом 1 см H<sub>2</sub>O, начиная с минимального уровня, при стабильных параметрах вентиляции. После каждого изменения PEEP давали время на стабилизацию (не менее 1 минуты), после чего выполняли измерение Cstat. Для определения Cstat проводили манёвр инспираторной паузы (inspiratory hold maneuver) продолжительностью 2 секунды и регистрировали Pplateau. Статическая податливость рассчитывалась по формуле:  $Cstat = VT / (Pplateau - PEEP)$ , где: VT – дыхательный объём (ml), Pplateau – давление плато (смH<sub>2</sub>O), PEEP – положительное давление в конце выдоха (смH<sub>2</sub>O). Оптимальный уровень PEEP определяли как значение, при котором Cstat достигал максимума. Все измерения проводились на аппарате Hamilton-C2 (Hamilton Medical, Switzerland) при контролируемом режиме вентиляции, исключая спонтанные дыхательные усилия и утечки в дыхательном контуре. В контрольной группе PEEP5, PEEP составлял 5 см H<sub>2</sub>O на протяжении всей операции.

Все пациенты были рандомизированы в одну из двух групп (основную или контрольную) с помощью компьютерной последовательности рандомизации ([www.sealedenvelope.com](http://www.sealedenvelope.com)). Распределение по группам было скрыто в запечатанном конверте до индукции анестезии.

В обеих группах FiO<sub>2</sub> подбирался анестезиологом для поддержания SpO<sub>2</sub> > 92% и давления плато в дыхательной системе (Pplateau) < 30 см H<sub>2</sub>O в соответствии с протоколом исследования. При снижении SpO<sub>2</sub> до 92% сначала увеличивали FiO<sub>2</sub>, а затем PEEP, после исключения общих возможных причин, таких как неправильное положение эндотрахеальной трубки или выделения из дыхательных путей. Если SpO<sub>2</sub> оставалось ниже 92%, проводился рекрутмент маневр с непрерывным гемодинамическим мониторингом.

### 2.2.2.3 Проводимые измерения

Для каждого испытуемого были зарегистрированы демографические характеристики, такие как пол, возраст, физический статус по ASA, индекс массы тела и идеальная масса тела. До операции, через час и 24 часа после окончания операции оценивали артериальный рН,  $PaO_2/FiO_2$  и  $PaCO_2$ . Гемодинамический статус контролировался на протяжении всего исследования, среднее артериальное давление и частота сердечных сокращений регистрировались с t1 по t4. На каждом этапе от t1 до t4 выполняли измерение давления паузы вдоха и паузы выдоха для оценки статического давления в дыхательных путях ( $P_{plateau}$ ) и в грудной клетке. Эти значения использовались для расчета статической податливости респираторной системы. Также проводили капнографию, и рассчитывали движущее давление.

### 2.2.3 Статистические методы

Обработка полученных данных клинического исследования проводилась с использованием программы IBM SPSS Statistics 20.0.

Проверка статистических гипотез для двух независимых групп осуществлялась с применением непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Статистически значимыми считались различия при уровне значимости  $p < 0,05$ .

Оценка нормальности распределения количественных данных проводилась с помощью критерия Шапиро – Уилка, поскольку размер выборки в каждой группе составлял менее 50 наблюдений (основная группа – 30 человек, контрольная группа – 30 человек).

Учитывая, что в обеих группах распределение данных оказалось ненормальным, количественные переменные описывались с использованием медианы (Me) и межквартильного размаха (Q1; Q3). Сравнение количественных признаков между двумя независимыми группами также осуществлялось с помощью U-критерия Манна – Уитни.

Для анализа качественных признаков в основной и контрольной группах применялся критерий  $\chi^2$  Пирсона.

Размер выборки был рассчитан заранее с учётом статистической мощности 80% и уровня значимости 0,05 для обнаружения предполагаемого эффекта. Расчёт необходимого объёма выборки был выполнен с использованием программы PASS 15.0 на основании данных ранее опубликованного исследования. Для каждой группы было определено по 30 участников, что обеспечивало достаточную статистическую мощность для анализа.

### 3 Результаты исследования

#### 3.1 Результаты систематического обзора и мета-анализа у пациентов без ожирения

##### 3.1.1 Характеристики исследований

Было найдено всего 90 уникальных исследований, из которых 21 РКИ, опубликованных в период с 2012 по 2022 год, соответствовали критериям включения и были включены в исследование (рисунок 1) [166]. Эти РКИ включали 1554 пациентов с нормальным индексом массы тела, которым провели лапароскопическую операцию и которым проводилась ИВЛ в режиме контроля по объему с различными уровнями РЕЕР. Эти исследования были направлены на оценку влияния различных стратегий РЕЕР на оксигенацию ( $PaO_2$  или  $PaO_2/FiO_2$ ),  $Sd_{dyn}$ ,  $A_{dcp}$  и ЧСС во время ПНП.

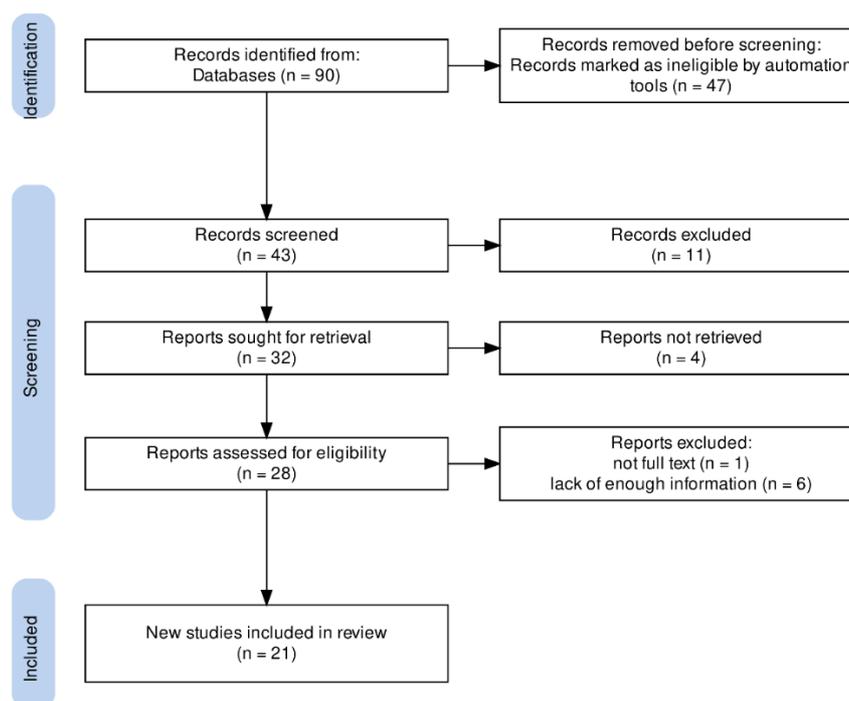


Рисунок 1 - Блок-схема PRISMA включенных исследований

15 РКИ (n=784) измеряли  $PaO_2$ , 12 РКИ (n=735) оценивали  $PaO_2/FiO_2$ , 12 РКИ (n=935) измеряли  $Sd_{dyn}$ , 17 РКИ (n=974) оценивали  $A_{dcp}$ , и 16 РКИ (n=862) измеряли ЧСС. Типы процедур включали лапароскопическую холецистэктомию, лапароскопическую резекцию ободочной кишки, лапароскопическую радикальную гастрэктомию, лапароскопические

гинекологические операции, робот-ассистированную лапароскопическую радикальную простатэктомию и робот-ассистированную гинекологическую операцию. Подробные характеристики включенных исследований представлены в таблице 1 [16,19,20,99,132–145].

Таблица 1 Характеристика включенных исследований

Исследование	Дизайн	Вид вмешательства	Положение на операционном столе	N общее	TV (ml/kg)	PEEP (cmH2O)	Средний возраст (годы)	ИМТ (kg/m2)	n	ASA	Стратегия классификации
Kwak HJ et al. (2012)	Одноцентровое	Лапароскопическая холецистэктомия	RT	60	8	0	41.8±9.3	<30 (24,1)	30	I	LPEEP
					8	10	43.3±12.0	<30 (24,3)	30		HPEEP
Russo A et al. (2013)	Одноцентровое	Лапароскопическая хирургия органов малого таза	T	60	8	0	32.2±5.2	22.6±1.2	20	I	LPEEP
					8	5	34.0±4.8	22.1±1.5	20		MPEEP
					8	10	33.4±5.3	22.3±1.7	20		HPEEP
Baki ED et al. (2014)	Одноцентровое	Лапароскопическая хирургия	RT, T	60	10	0	50.2±13.9	<30	30	I–II	LPEEP
					6	5	54.5±15.4	<30	30		MPEEP
Ela Y et al. (2014)	Одноцентровое	Урологическая лапароскопическая хирургия	T	81	10	0	61.5±12.5	25.6±2.5	38	I–III	LPEEP
					6	5	59.2±11.3	25.7±3.2	43		MPEEP
Kundra P et al. (2014)	Одноцентровое	laparoscopic cholecystectomy	RT	75	10	0	45.1±11	25.0	25	I–II	LPEEP
					10	5	40.4±10.8	23.6	25		MPEEP
					10	10	45.4±10.0	23.7	25		HPEEP
Karabayirli S et al. (2016)	Одноцентровое	Лапароскопическая холецистэктомия	RT	40	8	0	42.0±13.8	27.3±4.6	20	I–II	LPEEP
					8	10	42.6±12.0	26.8±5.1	20		HPEEP

Продолжение Таблицы 1

He X et al. (2016)	Одноцентровое	Лапароскопическая хирургия (резекция прямой или толстой кишки)	T	42	6	PEEP titration	54.5±7.3	24.0±3.4	23	I-II	iPEEP
					6	PEEP EIT	56.7±5.6	22.8±3.0	19		iPEEP
Sen O et al. (2017)	Одноцентровое	Лапароскопическая холецистэктомия	RT	43	8	5	49.0±13.5	<30	20	I-II	MPEEP
					8	10	43.5±12.6	<30	23		HPEEP
Chin JH et al. (2017)	Одноцентровое	Робот-ассистированная лапароскопическая радикальная простатэктомия	T	38	8	0	65.1±6.9	25.7±3.1	19		LPEEP
					8	8	63.0±6.8	25.5±3.5	19		MPEEP
Wang Y et al. (2019)	Одноцентровое	Лапароскопическая радикальная резекция прямой или толстой кишки	T	54	6-8	0	55.0±10.0	24.3±3.0	15	I-II	LPEEP
					6-8	4	56.0±12.0	22.8±2.0	15		MPEEP
					6-8	8	52.0±13.0	23.8±2.1	14		MPEEP
					6-8	12	53.0±9.0	24.0±2.8	10		HPEEP
Liu J et al. (2019)	Одноцентровое	Лапароскопическая радикальная гастрэктомия	RT	115	10	0	66.1±9.1	23.2±2.9	57	I-III	LPEEP
					7	6	63.2±8.3	22.4±2.1	58		MPEEP
Chun EH et al. (2019)	Одноцентровое	Плановая роботизированная гинекологическая операция	T	40	6	4	41.0±9.9	22.4±3.6	20	I-II	LPEEP
					6	8	37.4±7.8	23.4±3.0	20		MPEEP
You AH et al. (2019)	Одноцентровое	Робот-ассистированная лапароскопическая радикальная простатэктомия"	T	50	8	0	65.3 (7.5)	<30	25		LPEEP
					8	5	65.7 (7.4)	<30	25		MPEEP
Atashkoei S et al. (2020)	Одноцентровое	Гинекологическая лапароскопическая хирургия	T	60	10	0	30.0±7.4	<30	20	I	LPEEP
					10	5	28.3±6.5	<30	20		MPEEP
					10	10	32.4±7.4	<30	20		HPEEP
Shono A et al. (2020)	Одноцентровое	Робот-ассистированная лапароскопическая радикальная простатэктомия»	T	48	6-8	5	66.0±7.0	23.0±2.0	25	I-II	MPEEP
					6-8	15	67.0±5.0	24.0±2.0	23		HPEEP

## Продолжение Таблицы 1

Piriyaatsom A et al. (2020)	Одноцентровое	Гинекологическая лапароскопическая хирургия	T	44	8	5	41.3±5.7	23.9±4.9	22	MPEEP
					8	PEEP Pes	41.0±9.3	22.7±2.6	22	iPEEP
Cammarota G et al. (2020)	Одноцентровое	Плановая роботизированная операция на органах малого таза	T	28	6–8	5	62.5±9.5	25.4 ± 2.6	14	MPEEP
					6–8	PEEP Pes	62.8±11.4	24.1 ± 4.1	14	iPEEP
Girrbach F et al. (2020)	Одноцентровое	Робот-ассистированная лапароскопическая радикальная простатэктомия»	T	40	8	5	64.2 (50–76)	25.6 (2.5)	20	MPEEP
					8	PEEP EIT	62.6 (49–76)	25.3 (2.3)	20	iPEEP
Li H et al. (2021)	Одноцентровое	Лапароскопическая резекция при раке толстой кишки	T	260	6–8	0	70.8±5.8	22.3±2.8	130	LPEEP
					6–8	6–8	69.7±5.8	23.0±2.7	130	MPEEP
Nguyen TK et al (2021)	Одноцентровое	Лапароскопическая хирургия (гастрэктомия, колэктомия, операция Майлза, низкая передняя резекция (LAR) и другие)	RT, T	62	10	0	55.0±12.0	21.0±3.0	31	LPEEP
					7	10	59.0±9.0	21.0±2.0	31	HPEEP
Huang D et al. (2021)	Одноцентровое	Робот-ассистированная лапароскопическая радикальная цистэктомия	T	254	6	0	66 (59–73)	24.0 (3.2)	127	LPEEP
					9	7	64 (59–72)	23.6 (3.0)	127	MPEEP

Примечание- ASA: физический статус Американского общества анестезиологов; BMI: индекс массы тела; EIT: электроимпедансная томография; iPEEP: индивидуализированная группа положительного давления в конце выдоха; LPEEP: группа низкого положительного давления в конце выдоха; MPEEP: группа умеренного положительного давления в конце выдоха; HPEEP: группа высокого положительного давления в конце выдоха; PEEP: положительное давление в конце выдоха; Pes: давление в пищеводе; TV: дыхательный объем; T: положение Тренделенбурга; RT: обратное положение Тренделенбурга

В 17 РКИ (n=607) пациенты с нормальным индексом массы тела, которым проводили лапароскопические операции в условиях ПНП, получали низкий PEEP, в 19 РКИ (n=667) — умеренный PEEP, в 9 РКИ (n=202) — высокий PEEP и в 6 РКИ (n=118) — индивидуализированный PEEP (iPEEP, подобранный с помощью стратегии титрования).

### 3.1.2 Качество доказательств и риск предвзятости

Все исследования имели низкий риск предвзятости по критерию рандомизации последовательности (рисунок 2) [166]. Благодаря полноте данных по исходам, риски систематической ошибки выбывания также оценивались как низкие. Три исследования не предоставили информацию об отклонениях от запланированных вмешательств [99,139,145], и одно исследование имело высокий риск отклонения [140]. Четыре исследования не сообщили об измерении исхода [99,139,143,145] и три исследования показали высокий риск смещения при измерении исхода [21,133,140]. Три исследования показали повышенный риск предвзятости при выборе сообщаемого результата [21,134,135], и четыре исследования имели некоторые сомнения [22,23,133,143].

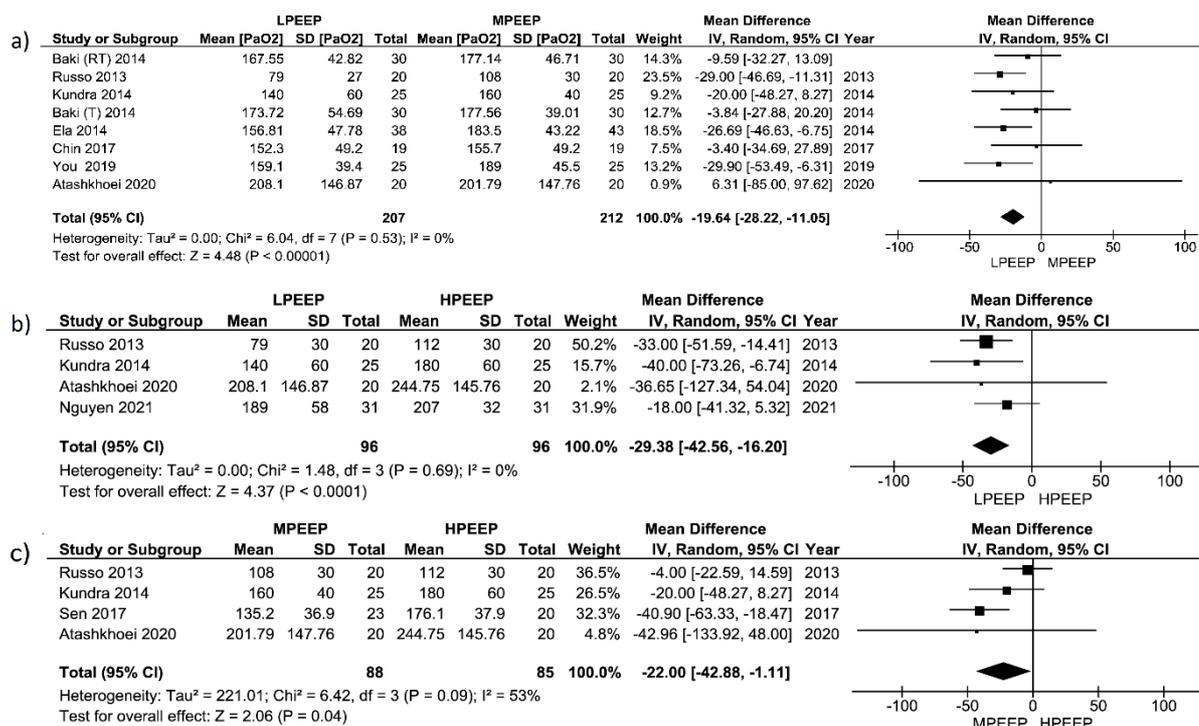


Рисунок 2 - Кохрановский инструмент оценки риска предвзятости

### 3.1.3 Оксигенация

Во включённых исследованиях авторы применяли различные методы для оценки влияния РЕЕР на оксигенацию. В одних исследованиях сравнивалось влияние стратегии РЕЕР на уровень  $PaO_2$ , а в других - на соотношение  $PaO_2/FiO_2$ .

Большинство исследований использовали  $PaO_2$  для оценки оксигенации: 8 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) (n=419) сравнивали низкий уровень РЕЕР (LРЕЕР) и средний уровень РЕЕР (MРЕЕР), 4 РКИ (n=192) - LРЕЕР и высокий уровень РЕЕР (HРЕЕР), и 4 РКИ (n=173) - MРЕЕР и HРЕЕР. Три из этих 8 РКИ одновременно сравнивали LРЕЕР, MРЕЕР и HРЕЕР. Мета-анализ этих 8 исследований показал, что РЕЕР см  $H_2O$  (стратегия MРЕЕР) привел к значительному увеличению  $PaO_2$  по сравнению с ZEER (РЕЕР равен 0, стратегия LРЕЕР) (+19.64 (11.05; 28.22) мм рт.ст.,  $p < 0.001$ ). Не были обнаружены вариаций в истинном эффекте между исследованиями ( $Chi^2$  6.04,  $p = 0.53$ ). Поскольку  $Chi^2$  меньше, чем  $df$ , вариация истинного размера эффекта ( $Tau^2$ ) равна нулю. Почти вся дисперсия  $PaO_2$  между ZEER и РЕЕР 5 см  $H_2O$  может быть отнесена к ошибке выборки ( $I^2 = 0\%$ ) (рисунок 3). А также не найдены доказательства того, что истинное влияние MРЕЕР и LРЕЕР на  $PaO_2$  различается, возможно, из-за реальной однородности истинного эффекта между исследованиями или из-за низкой мощности. Эти данные ( $I^2 = 0\%$  и  $Tau^2 = 0.00$ ) могут скрывать наличие реальной гетерогенности. Возможно, что эти данные показывают, что почти вся дисперсия может быть отнесена к случайной ошибке. Оценка прогностического интервала (PI) истинного эффекта показала широкое распределение, пересекающее нулевую линию (рисунок 4). Было обнаружено, что прогнозируемый интервал PI по  $PaO_2$  в зависимости от ZEER или MРЕЕР пересекал нулевую линию, что может быть следствием разных типов операций или индексов массы тела как фактора риска для формирования интраоперационных ателектазов. График воронки для этих исследований показал низкий риск предвзятости публикаций (рисунок 5).

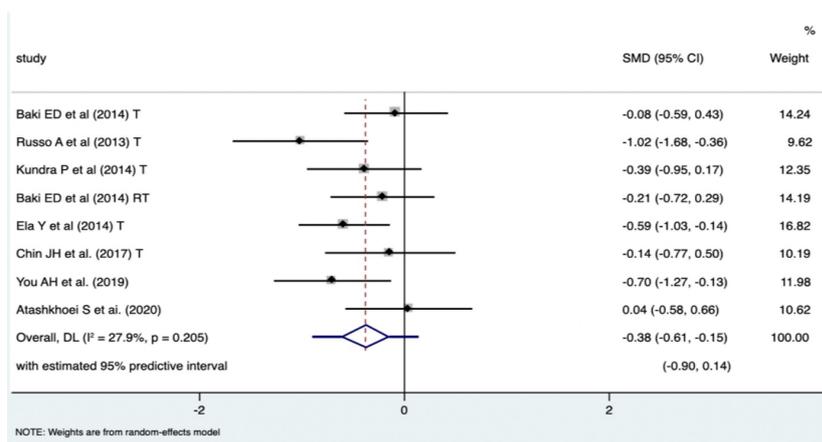


CI- доверительный интервал; SD- стандартное отклонение; I<sup>2</sup>- отношение избыточной дисперсии к общей дисперсии; Tau<sup>2</sup>- дисперсия истинных эффектов; Chi<sup>2</sup>- наблюдаемая взвешенная сумма квадратов; df- степени свободы; PaO<sub>2</sub>- парциальное давление кислорода в артериальной крови; LPEEP- группа с низким положительным давлением в конце выдоха; MPEEP- группа с умеренным положительным давлением в конце выдоха; HPEEP- группа с высоким положительным давлением в конце выдоха

Рисунок 3- Форест-график для PaO<sub>2</sub> при сравнении пациентов в различных группах по стратегии РЕЕР: а) LPEEP против MPEEP; б) LPEEP против HPEEP; в) MPEEP против HPEEP

#### Примечания

- 1 Данные представлены как средние различия и 95% доверительные интервалы.
- 2 Вертикальная линия представляет отсутствие эффекта со значением 0.
- 3 Ромб представляет собой объединенную оценку среднего эффекта с 95% доверительным интервалом. Он предоставляет общую меру различий в значениях PaO<sub>2</sub> между группами с разными стратегиями РЕЕР.



I<sup>2</sup>- отношение избыточной дисперсии к общей дисперсии; SMD- стандартизированное среднее различие; CI- доверительный интервал

Рисунок 4- Форест-график для оценки прогностического интервала истинного влияния на PaO<sub>2</sub> для LPEEP и MPEEP

#### Примечания

1 Данные представлены в виде стандартизированных средних различий и 95% доверительных интервалов, а также 95% предсказательных интервалов.

2 Ромб символизирует сводную оценку, представляющую объединенный размер эффекта всех включенных исследований. Он предоставляет общую меру различий в исходах PaO<sub>2</sub> между низким и умеренным РЕЕР.

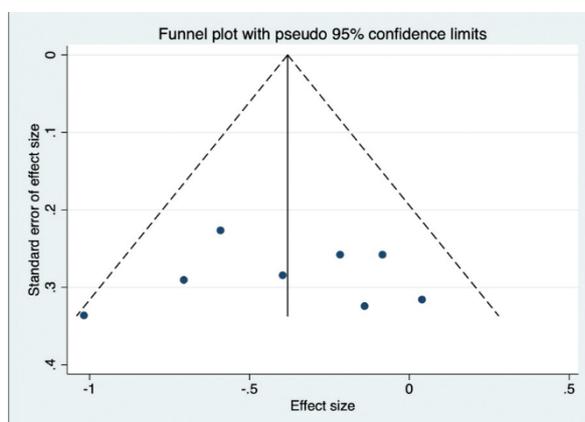


Рисунок 5- Воронкообразная диаграмма предвзятости публикаций по PaO<sub>2</sub> для LPEEP и MPEEP

#### Примечания

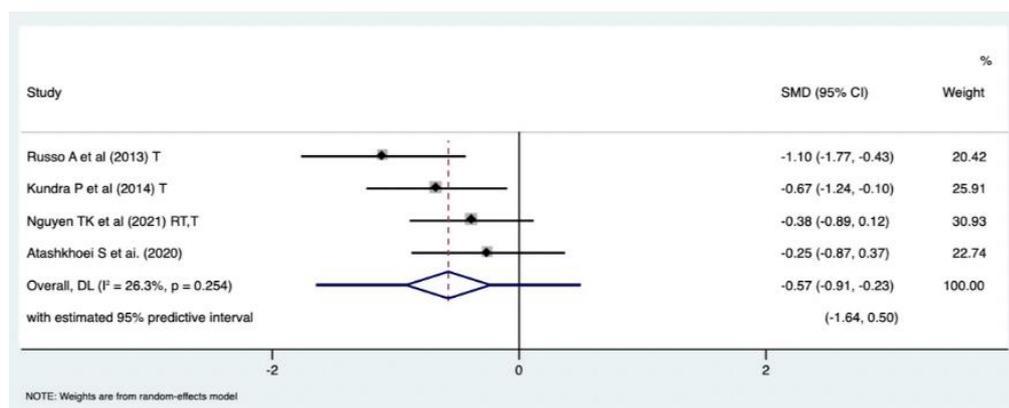
1 Треугольные линии по обе стороны от сводной оценки представляют меры точности, такие как псевдо 95% доверительные интервалы.

2 Средняя сплошная линия указывает на общий эффект мета-анализа.

3 Каждая точка представляет отдельное исследование.

Мета-анализ исследований LPEEP против HPEEP (10 см H<sub>2</sub>O) показал аналогичные результаты с значительным увеличением PaO<sub>2</sub> по сравнению с ZEEP (стратегия LPEEP) (+29.38 (16.20; 42.56) мм рт.ст., p<0.0001)

(рисунок 3b). Данные анализа гетерогенности показали аналогичные результаты, как и в мета-анализе LPEEP против MPEEP. Однако прогностический интервал для истинного эффекта оказался более широким, чем в мета-анализе исследований LPEEP против MPEEP, возможно, из-за малого размера выборки (рисунок 6). Также график воронки показал низкий риск смещения публикаций (рисунок 7).



$I^2$ - отношение избыточной дисперсии к общей дисперсии; SMD- стандартизированное среднее различие; CI- доверительный интервал

Рисунок 6- Форест-график диаграмма для оценки прогностического интервала истинного влияния на  $PaO_2$  для LPEEP и MPEEP

Примечание- Ромб символизирует сводную оценку, представляющую объединенный размер эффекта всех включенных исследований. Он предоставляет общую меру различий в исходах  $PaO_2$  между низким и высоким РЕЕР.

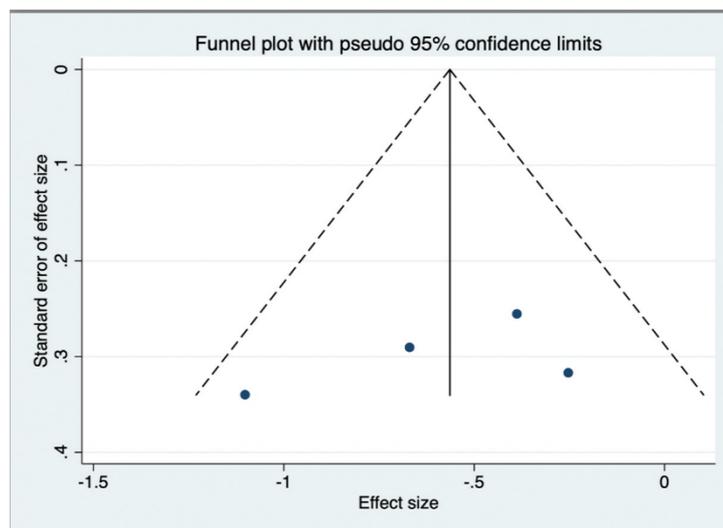


Рисунок 7- Воронкообразная диаграмма предвзятости публикаций в отношении PaO<sub>2</sub> для LPEEP и HPEEP

Примечания

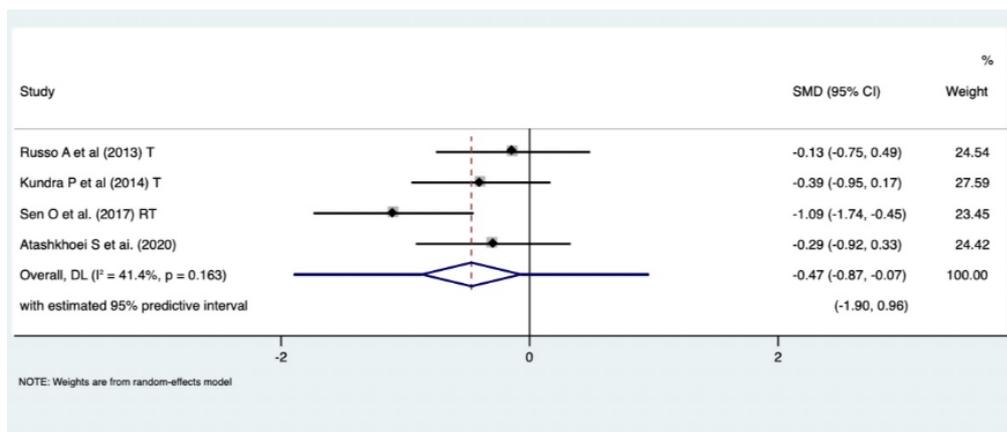
1 Воронкообразный график размера эффекта и стандартной ошибки размера эффекта для PaO<sub>2</sub> при сравнении LPEEP и HPEEP.

2 Треугольные линии по обе стороны от сводной оценки представляют меры точности, такие как псевдо 95% доверительные интервалы.

3 Средняя сплошная линия указывает на общий эффект мета-анализа.

4 Каждая точка представляет отдельное исследование.

Мета-анализ MPEEP проив HPEEP (10 см H<sub>2</sub>O), показал значительное увеличение PaO<sub>2</sub> в группе PEEP 10 см H<sub>2</sub>O по сравнению с PEEP 5 см H<sub>2</sub>O (стратегия MPEEP) (+22,00 (1,11; 42,88) мм рт. ст., p=0,04) (рисунок 3с). Однако данные показали значительную гетерогенность (Chi<sup>2</sup> 6,42, p=0,09) истинного эффекта. Более того, распределение величины истинного эффекта было широким (Tau<sup>2</sup>=221,01) и I<sup>2</sup> 53%, что может соответствовать высокой реальной доле вариации истинного эффекта, а не только ошибке выборки. Прогностический интервал для истинного эффекта был шире, чем в мета-анализе исследований LPEEP и HPEEP (рисунок 8). Риск предвзятости публикаций был низким (рисунок 9).



I<sup>2</sup>- отношение избыточной дисперсии к общей дисперсии; SMD- стандартизированное среднее различие; CI- доверительный интервал

Рисунок 8 – Форрест-график для оценки прогностического интервала истинного влияния на PaO<sub>2</sub> для МРЕЕР и НРЕЕР

#### Примечания

1 Данные представлены в виде стандартизированных средних различий и 95% доверительных интервалов, а также 95% предсказательных интервалов.

2 Ромб символизирует сводную оценку, представляющую объединенный размер эффекта всех включенных исследований. Он предоставляет общую меру различий в исходах PaO<sub>2</sub> между умеренным и высоким РЕЕР.

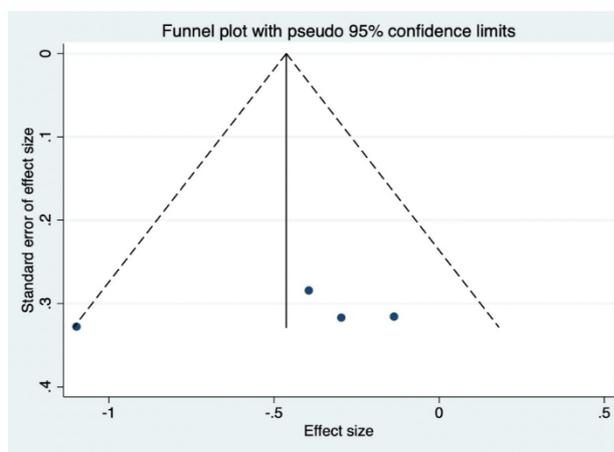


Рисунок 9- Воронкообразная диаграмма предвзятости публикаций в отношении PaO<sub>2</sub> для МРЕЕР по сравнению с НРЕЕР

#### Примечания

1 Воронкообразный график размера эффекта и стандартной ошибки размера эффекта для PaO<sub>2</sub> при сравнении МРЕЕР и НРЕЕР.

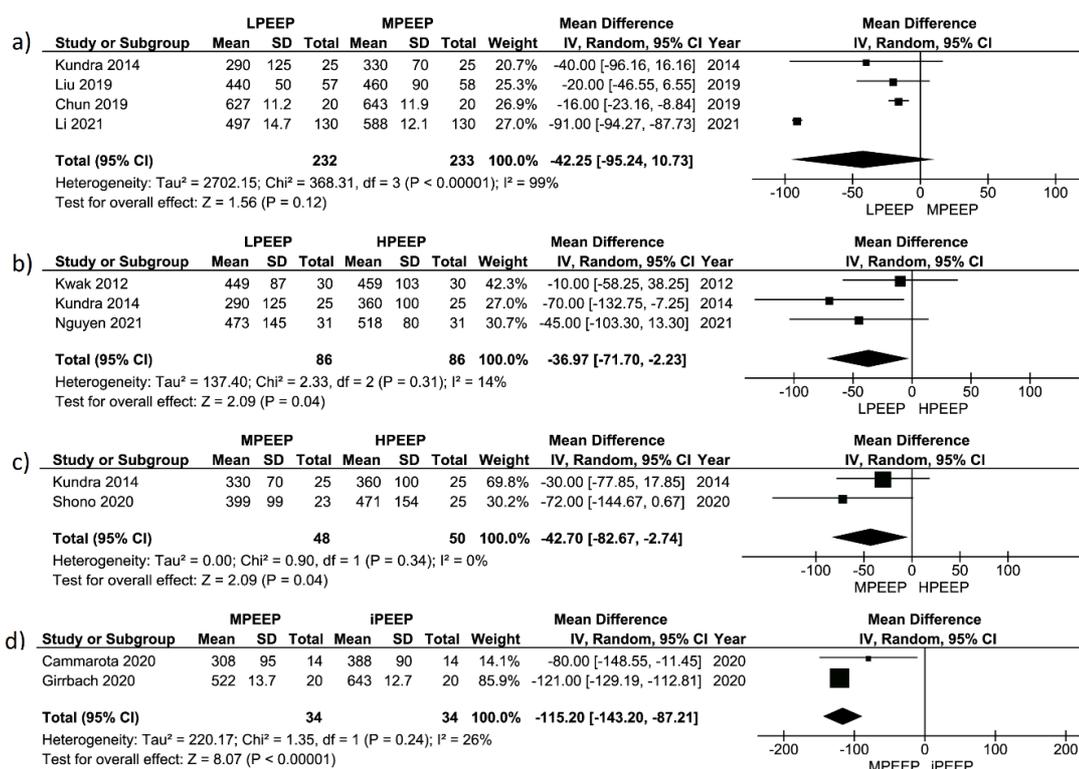
2 Треугольные линии по обе стороны от сводной оценки представляют меры точности, такие как псевдо 95% доверительные интервалы.

3 Средняя сплошная линия указывает на общий эффект мета-анализа.

4 Каждая точка представляет отдельное исследование.

Мета-анализ 4 исследований, сравнивающих влияние ЛРЕЕР и МРЕЕР (n=465) на PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, не показал значительного увеличения PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (+42,25 (-10,73;

95,24) мм рт. ст.,  $p < 0,12$ ). Также мета-анализ выявил высокую вариабельность истинного эффекта между исследованиями ( $\text{Chi}^2$  368,31,  $p < 0,001$ ). Распределение величины истинного эффекта было широким ( $\text{Tau}^2 = 2702,15$ ),  $I^2$  99%, что может соответствовать высокой реальной доле вариабельности истинного эффекта (рисунок 10а) [166]. Оценка прогностического интервала истинного эффекта также показала очень широкое распределение, пересекающее нулевую линию (рисунок 11). Однако обнаружен высокий риск предвзятости публикаций (рисунок 12).

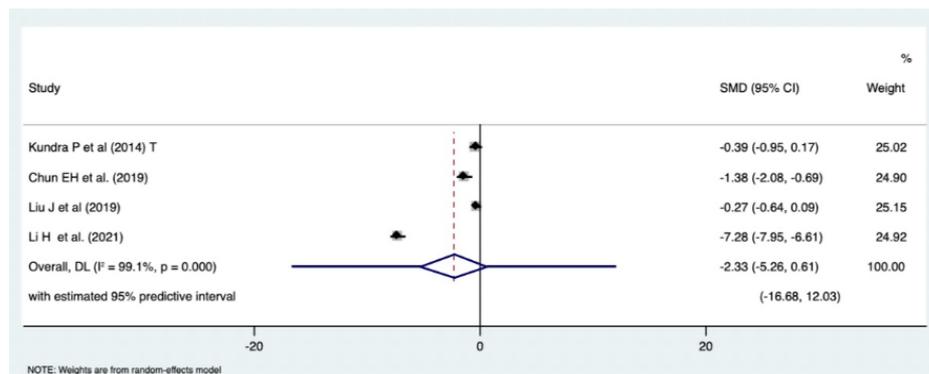


CI- доверительный интервал; SD- стандартное отклонение;  $I^2$  отношение избыточной дисперсии к общей дисперсии;  $\text{Tau}^2$ - дисперсия истинных размеров эффекта;  $\text{Chi}^2$ - наблюдаемая взвешенная сумма квадратов;  $df$ - степени свободы

Рисунок 10- Форрест-график для  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  при сравнении различных групп стратегий РЕЕР: (а) LРЕЕР против МРЕЕР; (б) LРЕЕР против НРЕЕР; (с) МРЕЕР против НРЕЕР; (д) МРЕЕР против iРЕЕР

**Примечания**

- 1 Данные представлены в виде средних различий и 95% доверительных интервалов.
- 2 Вертикальная линия обозначает отсутствие эффекта со значением 0.
- 3 Ромб представляет собой объединенную среднюю оценку эффекта с 95%-ным доверительным интервалом. Она дает общую оценку разницы в значениях  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  между различными группами стратегий РЕЕР.



I<sup>2</sup>- отношение избыточной дисперсии к общей дисперсии; SMD- стандартизированное среднее различие; CI- доверительный интервал

Рисунок 11- Форрест-график для оценки прогностического интервала истинного влияния на PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> для LPEEP и MPEEP

#### Примечания

1 Данные представлены в виде стандартизированных средних различий и 95% доверительных интервалов, а также 95% предсказательных интервалов.

2 Ромб символизирует сводную оценку, представляющую объединенный размер эффекта всех включенных исследований. Он предоставляет общую меру различий в исходах PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> между группами с низким и умеренным РЕЕР.

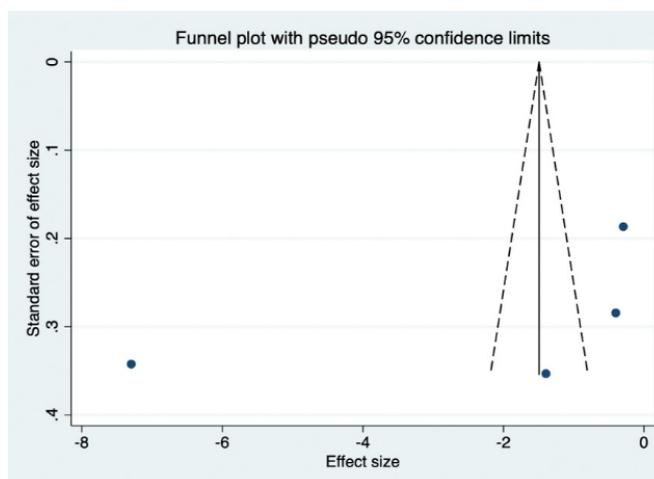


Рисунок 12- Воронкообразная диаграмма предвзятости публикаций в отношении PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> для LPEEP и MPEEP

#### Примечания

1 Воронкообразный график размера эффекта и стандартной ошибки размера эффекта для PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> при сравнении LPEEP и MPEEP.

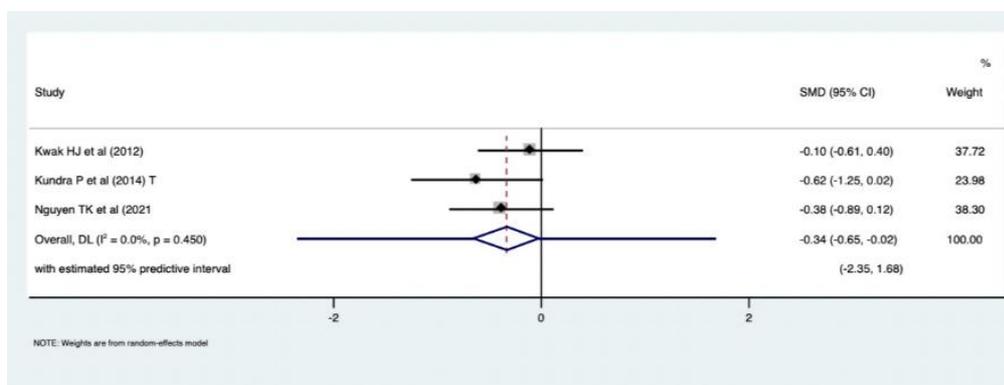
2 Треугольные линии по обе стороны от сводной оценки представляют меры точности, такие как псевдо 95% доверительные интервалы.

3 Средняя сплошная линия указывает на общий эффект мета-анализа.

4 Каждая точка представляет отдельное исследование.

В мета-анализе 3 исследований, сравнивающих влияние LPEEP и MPEEP (n=172) на PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, было обнаружено значительное увеличение PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> в

группе с НРЕЕР (РЕЕР 10 см H<sub>2</sub>O) (+36.7 (+2.23; +71.70) мм рт.ст., p=0.04), однако, не было обнаружено значительной вариабельности истинного эффекта между исследованиями (Chi<sup>2</sup> 2.33, p=0.31). I<sup>2</sup> составил всего лишь 14%, что соответствует низкой реальной доле вариации истинного эффекта, но высокой доле ошибки выборки (рисунок 10b) [166]. Оценка прогностического интервала истинного эффекта также показала очень широкое распределение, пересекающее нулевую линию (рисунок 13). Риск предвзятости публикаций был низким (рисунок 14).



I<sup>2</sup>- отношение избыточной дисперсии к общей дисперсии; SMD- стандартизированное среднее различие; CI- доверительный интервал

Рисунок 13- Форрест-график для оценки прогностического интервала истинного влияния на PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> для LPEEP и НРЕЕР

#### Примечания

1 Данные представлены в виде стандартизированных средних различий и 95% доверительных интервалов, а также 95% предсказательных интервалов.

2 Ромб символизирует сводную оценку, которая представляет собой объединенный размер эффекта всех включенных исследований. Он предоставляет общую меру различий в исходах PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> между группами с низким и высоким РЕЕР.

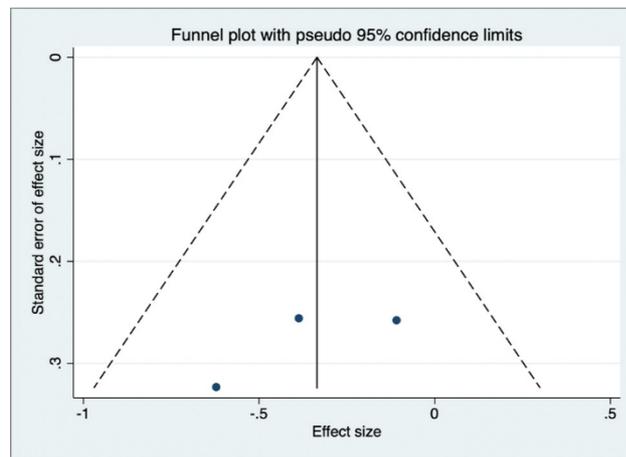


Рисунок 14- Воронкообразная диаграмма предвзятости публикаций в отношении  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  для ЛРЕЕР и НРЕЕР

Примечания

- 1 Воронкообразный график размера эффекта и стандартной ошибки размера эффекта для  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  при сравнении ЛРЕЕР и НРЕЕР.
- 2 Треугольные линии по обе стороны от сводной оценки представляют меры точности, такие как псевдо 95% доверительные интервалы.
- 3 Средняя сплошная линия указывает на общий эффект мета-анализа.
- 4 Каждая точка представляет отдельное исследование.

Мета-анализ только 2 исследований, сравнивающих влияние МРЕЕР и НРЕЕР ( $n=98$ ) на  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , выявил значительное увеличение  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  в группе НРЕЕР (+42,7 (+2,74; +82,67) мм рт. ст.,  $p=0,04$ ). Различий в истинном эффекте между исследованиями не обнаружено ( $\text{Chi}^2$  0.90,  $p=0,34$ ). Поскольку  $\text{Chi}^2$  меньше  $df$ , вариация величины истинного эффекта ( $\text{Tau}^2$ ) равна нулю. Почти вся дисперсия  $\text{PaO}_2$  между МРЕЕР и НРЕЕР может быть отнесена к ошибке выборки ( $I^2=0\%$ ) (рисунок 10с) [166]. Риск предвзятости публикаций также был низким (рисунок 15).

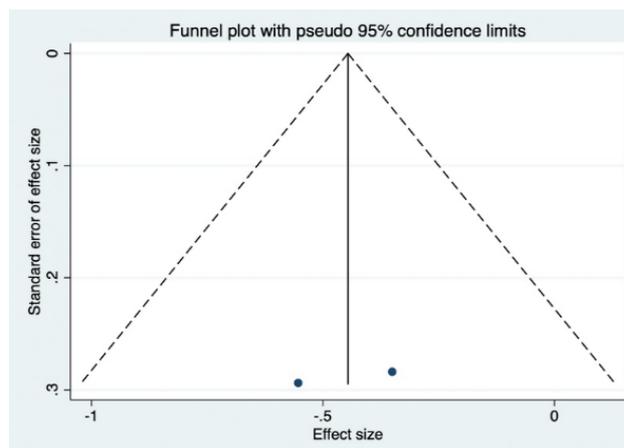


Рисунок 15- Воронкообразная диаграмма предвзятости публикаций в отношении  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  для МРЕЕР по сравнению с НРЕЕР

Примечания

- 1 Воронкообразный график размера эффекта и стандартной ошибки размера эффекта для  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  при сравнении МРЕЕР и НРЕЕР.
- 2 Треугольные линии по обе стороны от сводной оценки представляют меры точности, такие как псевдо 95% доверительные интервалы.
- 3 Средняя сплошная линия указывает на общий эффект мета-анализа.
- 4 Каждая точка представляет отдельное исследование.

Два исследования сравнили РЕЕР 5 см  $\text{H}_2\text{O}$  с индивидуальным РЕЕР (iРЕЕР) ( $n=68$ ) в ходе роботизированной хирургии на органах малого таза: в одном исследовании использовалась настройка РЕЕР по пищеводному давлению [141], а в другом настройка РЕЕР осуществлялась с помощью электроимпедансной томографии. Мета-анализ этих исследований показал значительное увеличение  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  в группе iРЕЕР (+115,2 (+87,21; +143,20) мм рт.ст.,  $p<0,001$ ). Различий в истинном эффекте между исследованиями не было обнаружено ( $\text{Chi}^2$  1,35,  $p=0,24$ ), но обнаружена высокая вариация размера истинного эффекта ( $\text{Tau}^2=220,17$ ). Почти вся дисперсия  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  между МРЕЕР и iРЕЕР может быть отнесена к ошибке выборки ( $I^2=26\%$ ) (рисунок 10d). Риск предвзятости публикаций был высоким (рисунок 16).

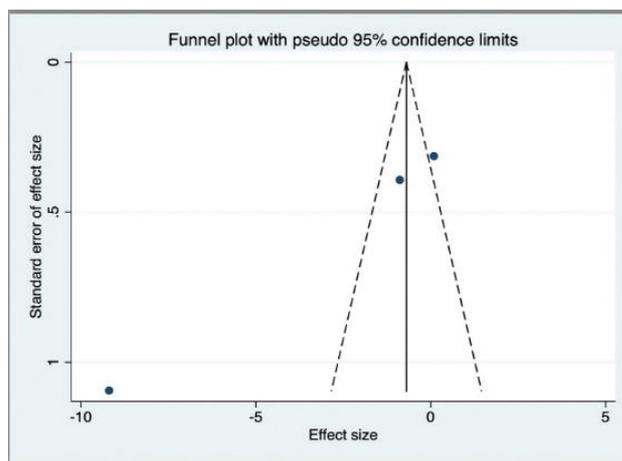


Рисунок 16- Воронкообразная диаграмма предвзятости публикаций в отношении PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> для МРЕЕР по сравнению с iРЕЕР

Примечания

1 Воронкообразный график размера эффекта и стандартной ошибки размера эффекта для PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> при сравнении МРЕЕР и iРЕЕР.

2 Треугольные линии по обе стороны от сводной оценки представляют меры точности, такие как псевдо 95% доверительные интервалы.

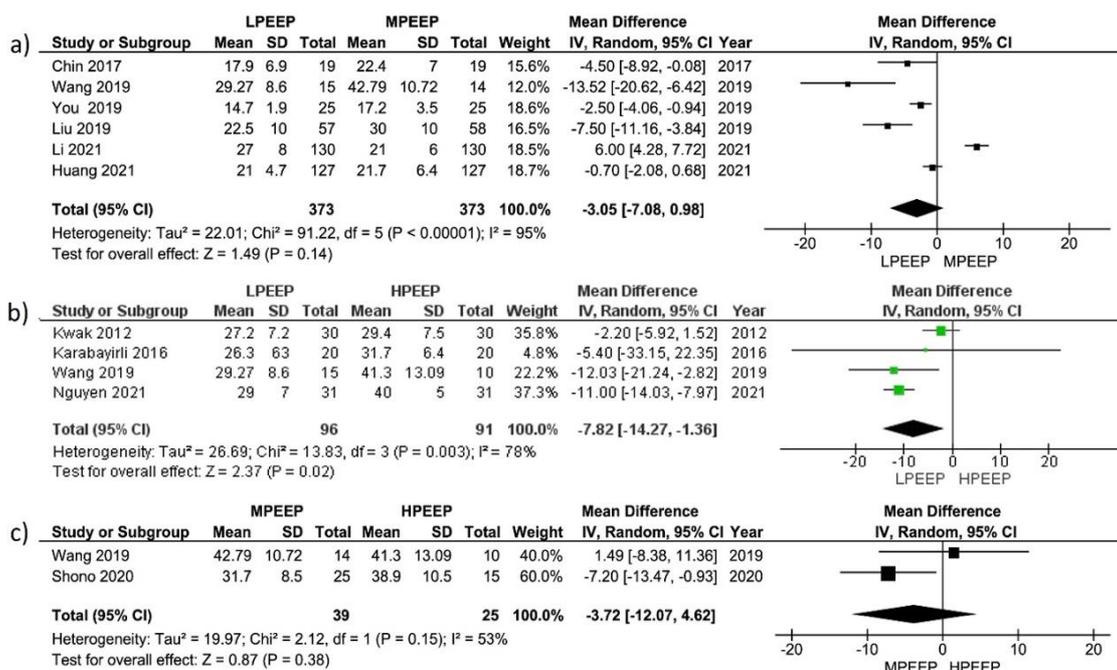
3 Средняя сплошная линия указывает на общий эффект мета-анализа.

4 Каждая точка представляет отдельное исследование.

3.1.4 Динамическая податливость легких и движущее давление

В большинстве включенных исследований (N=10) для оценки податливости дыхательной системы C<sub>dyn</sub>. В шести РКИ (n=746) сравнивались LРЕЕР и МРЕЕР, в четырех РКИ (n=189) - LРЕЕР и НРЕЕР, а в двух РКИ (n=64) - МРЕЕР и НРЕЕР. В одном из этих РКИ одновременно сравнивались LРЕЕР, МРЕЕР и НРЕЕР.

Мета-анализ 6 исследований, сравнивающих влияние LРЕЕР и МРЕЕР (РЕЕР 5 см H<sub>2</sub>O) (n=746) на C<sub>dyn</sub>, не показал значительного увеличения C<sub>dyn</sub> в группе МРЕЕР (+3,05 (-3,05; +7,08) мл/мбар, p=0,14). Также мета-анализ выявил высокую вариабельность истинного эффекта между исследованиями (Chi<sup>2</sup> 91,22, p<0,001). Распределение величины истинного эффекта было широким (Tau<sup>2</sup> = 22,01), а I<sup>2</sup> 95%, что может соответствовать высокой реальной доле вариабельности истинного эффекта (рисунок 17а) [166]. Оценка прогностического интервала истинного эффекта также показала широкое распределение, пересекающее нулевую линию (рисунок 18). В ходе анализа обнаружен высокий риск предвзятости публикаций (рисунок 19).



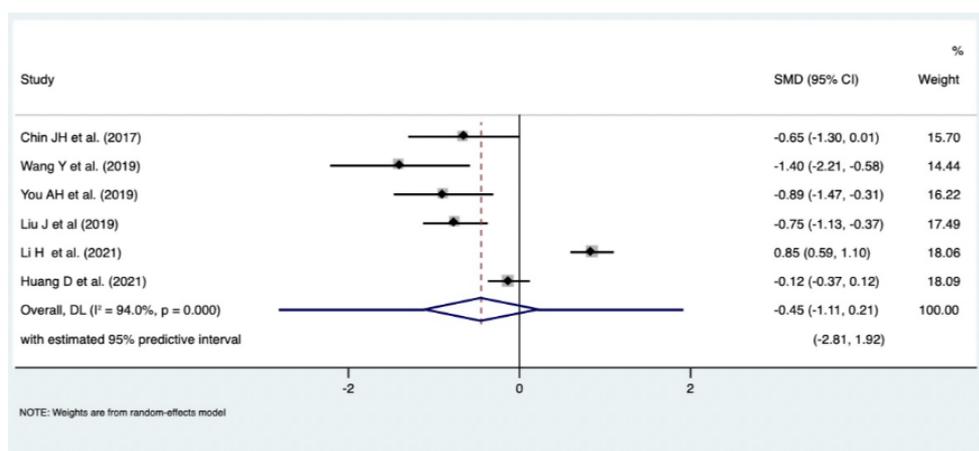
CI- доверительный интервал; SD- стандартное отклонение; I<sup>2</sup>- отношение избыточной дисперсии к общей дисперсии; Tau<sup>2</sup>- дисперсия истинных размеров эффекта; Chi<sup>2</sup>- наблюдаемая взвешенная сумма квадратов; df- степени свободы; S<sub>dyn</sub>- динамическая податливость; LPEEP- группа низкого положительного давления в конце выдоха; MPEEP- группа умеренного положительного давления в конце выдоха; HPEEP- группа высокого положительного давления в конце выдоха

Рисунок 17- Форест-график для S<sub>dyn</sub> при сравнении различных групп стратегий РЕЕР: (a) LPEEP против MPEEP; (b) LPEEP против HPEEP; (c) MPEEP против HPEEP

Примечания

1 Данные представлены в виде средних различий и 95% доверительных интервалов. Вертикальная линия обозначает отсутствие эффекта со значением 0.

2 Ромб представляет собой объединенную среднюю оценку эффекта с 95%-ным доверительным интервалом. Она дает общую оценку разницы в значениях S<sub>dyn</sub> между различными группами стратегий РЕЕР.



$I^2$ - отношение избыточной дисперсии к общей дисперсии; SMD- стандартизированное среднее различие; CI- доверительный интервал

Рисунок 18- Форрест-график для оценки прогностического интервала истинного влияния на  $S_{dyn}$  для ЛРЕЕР и МРЕЕР

#### Примечания

1 Данные представлены в виде стандартизированного среднего различия и 95% доверительных интервалов, а также 95% предсказательных интервалов.

2 Ромб символизирует сводную оценку, которая представляет собой объединенный размер эффекта всех включенных исследований. Она предоставляет общую меру различий в исходах  $S_{dyn}$  между группами с низким и умеренным РЕЕР.

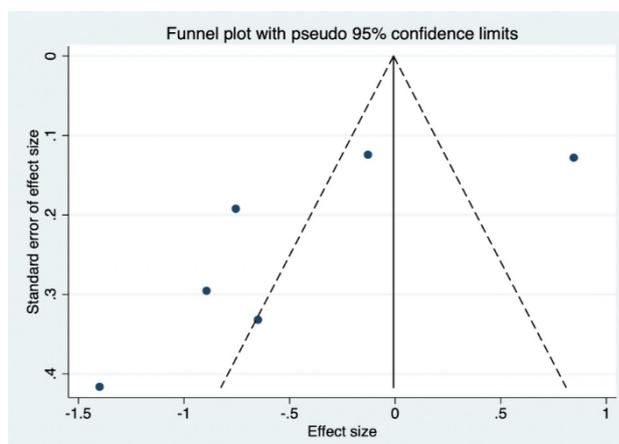


Рисунок 19- Воронкообразная диаграмма предвзятости публикаций в  $S_{dyn}$  для ЛРЕЕР по сравнению с МРЕЕР

#### Примечания

1 Воронкообразный график размера эффекта и стандартной ошибки размера эффекта для  $S_{dyn}$  при сравнении ЛРЕЕР и МРЕЕР.

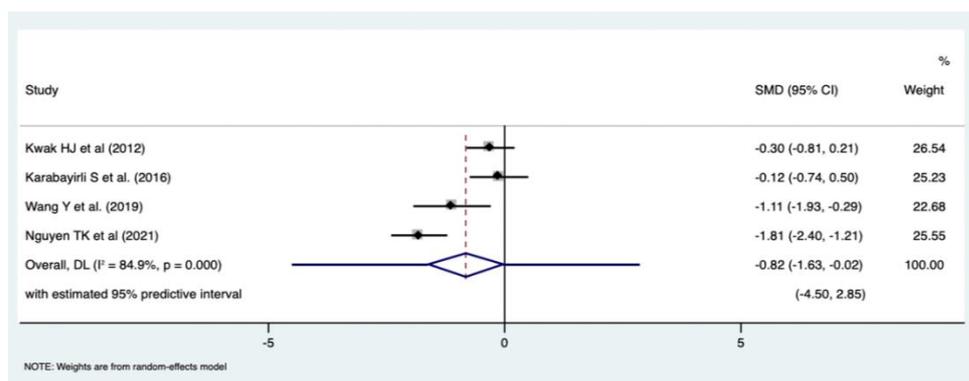
2 Треугольные линии по обе стороны от сводной оценки представляют меры точности, такие как псевдо 95% доверительные интервалы.

3 Средняя сплошная линия указывает на общий эффект мета-анализа.

4 Каждая точка представляет отдельное исследование.

Мета-анализ 4 исследований, сравнивающих влияние ЛРЕЕР и МРЕЕР ( $n=189$ ) на  $S_{dyn}$ , напротив, выявил значительное увеличение  $S_{dyn}$  в группе МРЕЕР (РЕЕР 10 см  $H_2O$ ) (+7,87 (+1,49; +14,25) мл/мбар,  $p=0,02$ ) со значительной

вариабельностью истинного эффекта между исследованиями ( $\tau^2 = 26,41$ ,  $\text{Chi}^2 13,95$ ,  $p=0,003$ ).  $I^2$  составил 79 %, что соответствует высокой реальной доле вариабельности истинного эффекта (рисунок 17b) [166]. Оценка прогностического интервала истинного эффекта также показала обширное распределение, пересекающее нулевую линию (рисунок 20). Риск предвзятости публикаций был высоким (рисунок 21).



$I^2$ - отношение избыточной дисперсии к общей дисперсии; SMD- стандартизированное среднее различие; CI- доверительный интервал

Рисунок 20- Форрест-график для оценки прогностического интервала истинного влияния на  $S_{dyn}$  для ЛРЕЕР и НРЕЕР

#### Примечания

1 Данные представлены в виде стандартизированного среднего различия и 95% доверительных интервалов, а также 95% предсказательных интервалов.

2 Ромб символизирует сводную оценку, которая представляет собой объединенный размер эффекта всех включенных исследований. Она предоставляет общую меру различий в исходах  $S_{dyn}$  между группами с низким и высоким РЕЕР.

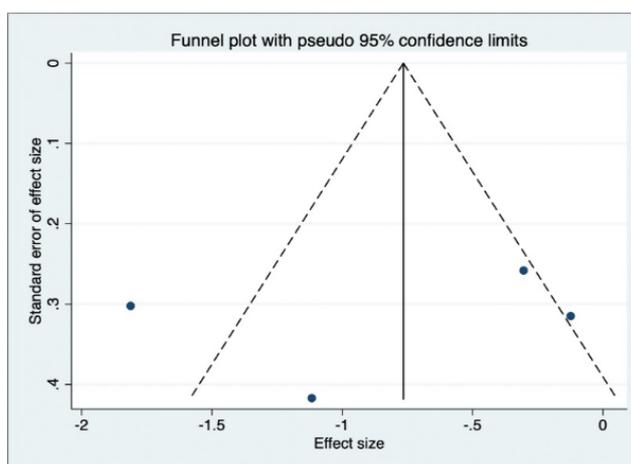


Рисунок 21- Воронкообразная диаграмма предвзятости публикаций по  $S_{dyn}$  для ЛРЕЕР по сравнению с НРЕЕР

Примечания

1 Воронкообразный график размера эффекта и стандартной ошибки размера эффекта для  $S_{dyn}$  при сравнении ЛРЕЕР и НРЕЕР.

2 Треугольные линии по обе стороны от сводной оценки представляют меры точности, такие как псевдо 95% доверительные интервалы.

3 Средняя сплошная линия указывает на общий эффект мета-анализа.

4 Каждая точка представляет отдельное исследование.

Мета-анализ 2 исследований, сравнивающих влияние МРЕЕР и НРЕЕР ( $n=64$ ) на  $S_{dyn}$ , не выявил значимого увеличения  $S_{dyn}$  в группе с НРЕЕР (РЕЕР 10 см  $H_2O$ ) (+3,72 (-4,52; +12,07) мл/бар,  $p=0,38$ ). Значительной вариабельности истинного эффекта между исследованиями не было обнаружено ( $Tau^2 = 19,97$ ;  $Chi^2 2,12$ ,  $p=0,15$ ), что может быть связано с низкой мощностью.  $I^2$  составил 53 %, что соответствует высокой доле вариации истинного эффекта и ошибке выборки (рисунок 17с) [166]. Риск предвзятости публикаций был низким (рисунок 22).

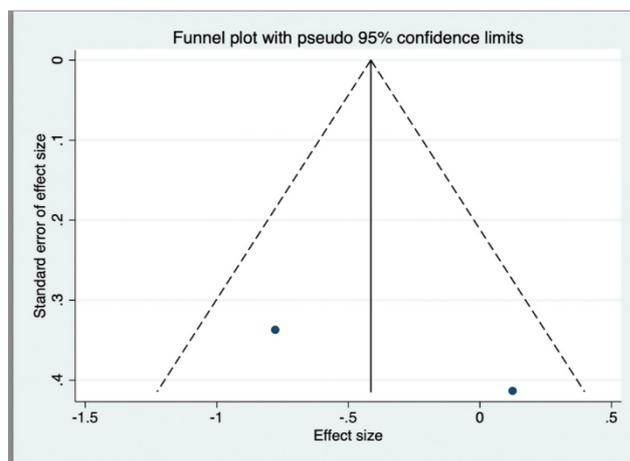


Рисунок 22- Воронкообразная диаграмма предвзятости публикаций в Sdyp для МРЕЕР по сравнению с НРЕЕР

#### Примечания

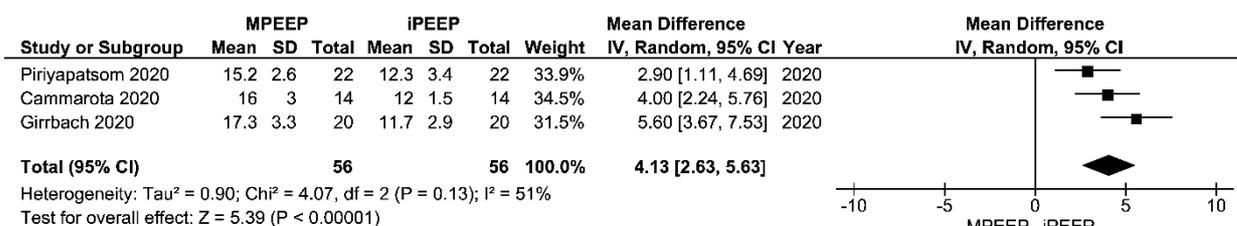
1 Воронкообразный график размера эффекта и стандартной ошибки размера эффекта для Sdyp при сравнении МРЕЕР и НРЕЕР.

2 Треугольные линии по обе стороны от сводной оценки представляют меры точности, такие как псевдо 95% доверительные интервалы.

3 Средняя сплошная линия указывает на общий эффект мета-анализа.

4 Каждая точка представляет отдельное исследование.

Три исследования использовали DP как показатель респираторной податливости. В этих исследованиях сравнивали РЕЕР 5 см H<sub>2</sub>O с индивидуальным РЕЕР (iРЕЕР) (n=112): одно из них в гинекологии, где РЕЕР настраивали с помощью пищеводного давления; два из них в ходе роботизированной операции на органах малого таза (одно из исследований использовало настройку по давлению в пищеводе [141], в то время как другое - РЕЕР на основе электро-импедансной томографии [99,142]). Мета-анализ этих исследований показал значительное снижение DP в группе iРЕЕР (-4,13 (-2,63; -5,63) мбар, p<0,001). Значительной вариабельности истинного эффекта между исследованиями не было обнаружено (Tau<sup>2</sup> = 0,90; Chi<sup>2</sup> 4,07, p=0,13), что может быть связано с низкой мощностью. I<sup>2</sup> составил 51 %, что соответствует высокой доле вариации истинного эффекта, а также ошибке выборки (рисунок 23) [166]. Оценка прогностического интервала истинного эффекта также показала широкое распределение, пересекающее нулевую линию (рисунок 24). Риск предвзятости публикаций был низким (рисунок 25).

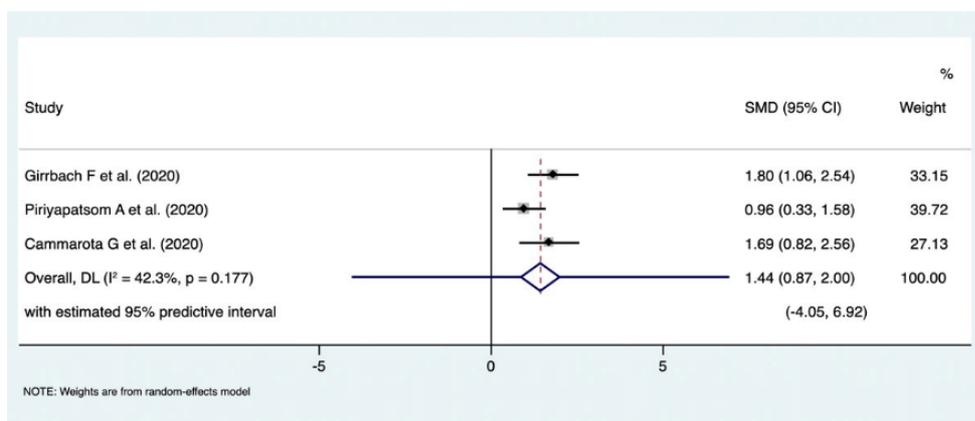


CI- доверительный интервал; SD- стандартное отклонение; I<sup>2</sup>- отношение избыточной дисперсии к общей дисперсии; Tau<sup>2</sup>- дисперсия истинных размеров эффекта; Chi<sup>2</sup>- наблюдаемая взвешенная сумма квадратов; df- степени свободы; C<sub>dyn</sub>- динамическая податливость; DP- движущее давление; МРЕЕР- умеренное положительное давление в конце выдоха; iPEEP- группа индивидуализированного положительного давления в конце выдоха

Рисунок 23- Форрест-диаграмма для DP (как суррогат C<sub>dyn</sub>) при сравнении групп МРЕЕР и iPEEP

Примечания

- 1 Данные представлены в виде средних различий и 95% доверительных интервалов.
- 2 Вертикальная линия обозначает отсутствие эффекта со значением 0.
- 3 Ромб представляет собой объединенную среднюю оценку эффекта с 95%-ным доверительным интервалом. Она дает общую оценку разницы в значениях DP между различными группами стратегии РЕЕР.



I<sup>2</sup>- отношение избыточной дисперсии к общей дисперсии; SMD- стандартизированное среднее различие; CI- доверительный интервал

Рисунок 24- Форрест-диаграмма для оценки прогностического интервала истинного влияния на DP (как суррогата C<sub>dyn</sub>) для МРЕЕР и iPEEP

Примечания

- 1 Данные представлены в виде стандартизированного среднего различия и 95% доверительных интервалов, а также 95% предсказательных интервалов.
- 2 Ромб символизирует сводную оценку, которая представляет собой объединенный размер эффекта всех включенных исследований. Она предоставляет общую меру различий в исходах DP между умеренным РЕЕР и индивидуализированным РЕЕР.

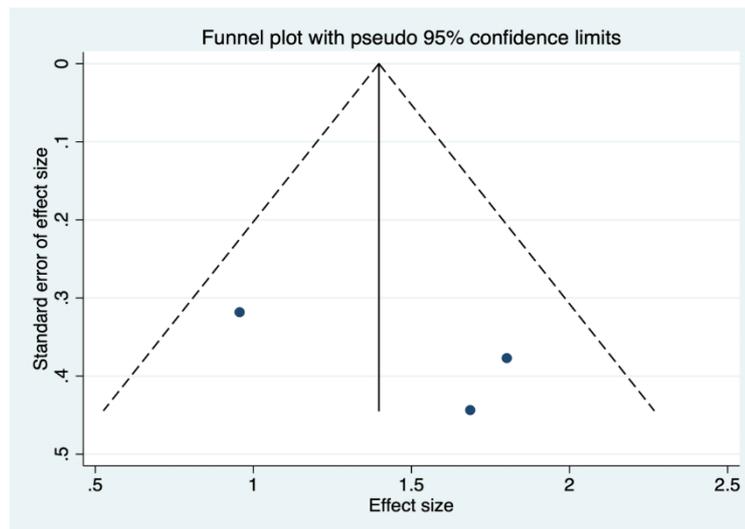


Рисунок 25- Воронкообразная диаграмма предвзятости публикаций в отношении DP (как суррогатного показателя  $C_{dyn}$ ) для МРЕЕР по сравнению с iРЕЕР

Примечания

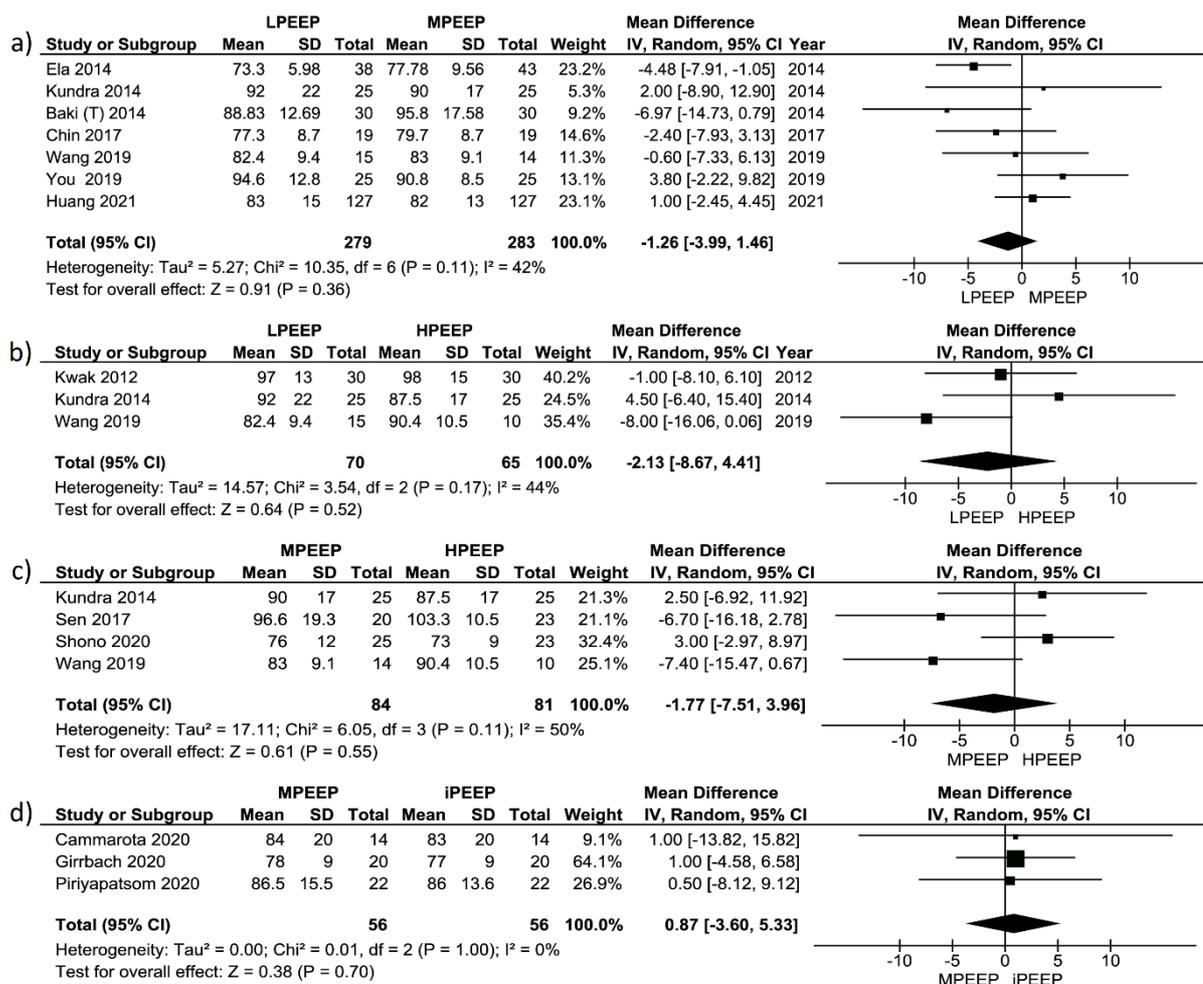
1 Воронкообразный график размера эффекта и стандартной ошибки размера эффекта для DP при сравнении МРЕЕР и iРЕЕР.

2 Треугольные линии по обе стороны от сводной оценки представляют меры точности, такие как псевдо 95% доверительные интервалы.

3 Средняя сплошная линия указывает на общий эффект мета-анализа. Каждая точка представляет отдельное исследование.

3.1.5 Среднее артериальное давление и частота сердечных сокращений

В 13 исследованиях ( $n=974$ ) измеряли АД<sub>ср</sub> и ЧСС. Мета-анализ этих исследований не выявил значимых различий в показателях АД<sub>ср</sub> (рисунок 26) [166] или ЧСС (рисунок 27) [166] ни в одной из подгрупп. Также эти мета-анализы не выявили значительной вариабельности истинного эффекта во всех подгруппах, а большая часть вариабельности эффектов, возможно, была обусловлена ошибкой выборки. Оценка прогностического интервала истинного эффекта также показала обширное распределение, пересекающее нулевую линию (рисунки 28–35). Риск предвзятости публикаций в этих данных был низким (рисунки 36-37).

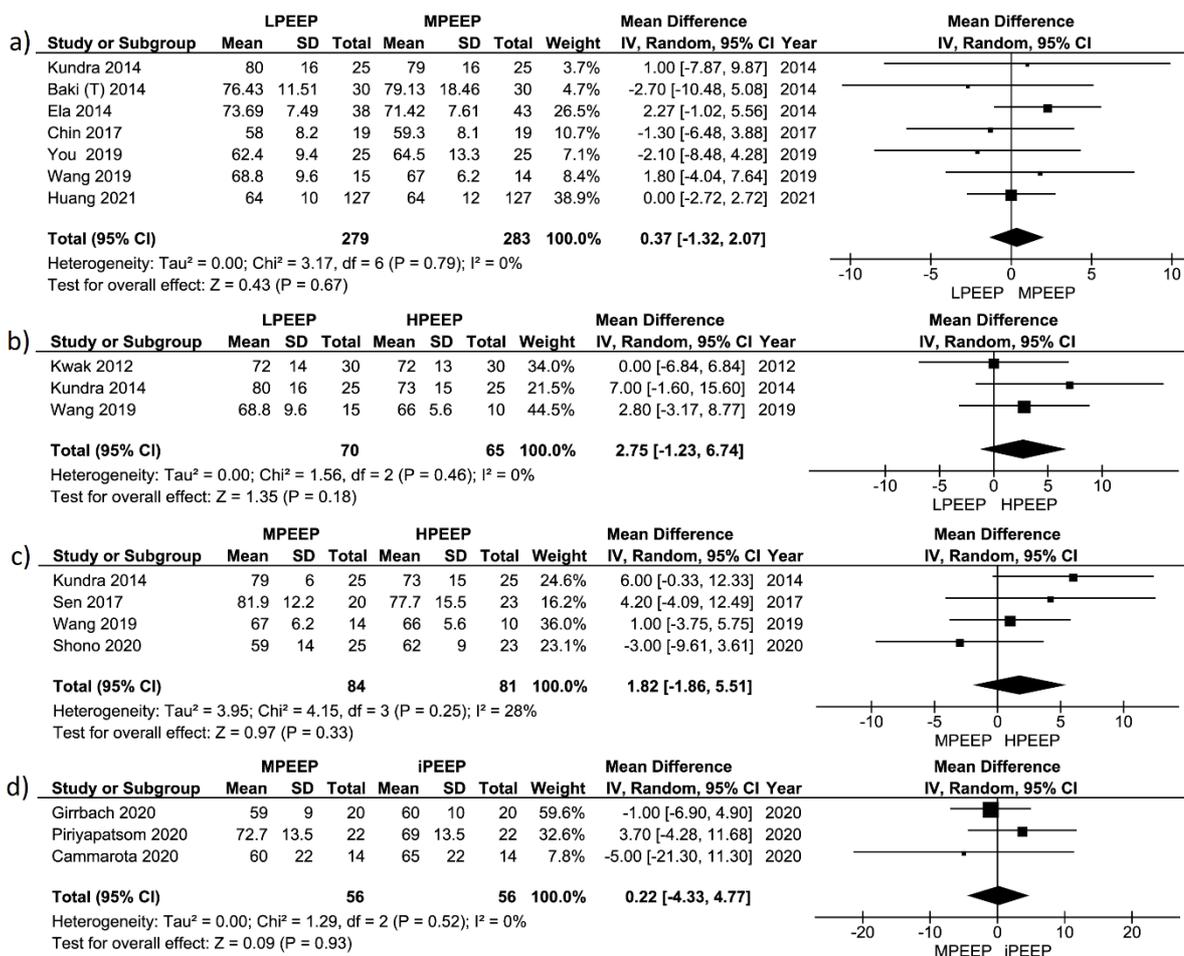


CI- доверительный интервал; SD- стандартное отклонение; I<sup>2</sup>- отношение избыточной дисперсии к общей дисперсии; Tau<sup>2</sup>- дисперсия истинных размеров эффекта; Chi<sup>2</sup>- наблюдаемая взвешенная сумма квадратов; df- степени свободы

Рисунок 26- Форрест-график для АДср при сравнении различных групп стратегии РЕЕР: (а) LPEEP против MPEEP; (б) LPEEP против HPEEP; (с) MPEEP против HPEEP; (д) MPEEP против iPEEP

**Примечания**

- 1 Данные представлены в виде средних различий и 95% доверительным интервалом.
- 2 Вертикальная линия обозначает отсутствие эффекта со значением 0.
- 3 Ромб представляет собой объединенную среднюю оценку эффекта с 95% доверительным интервалом. Она дает общую меру различия значений АДср между различными группами стратегии РЕЕР.

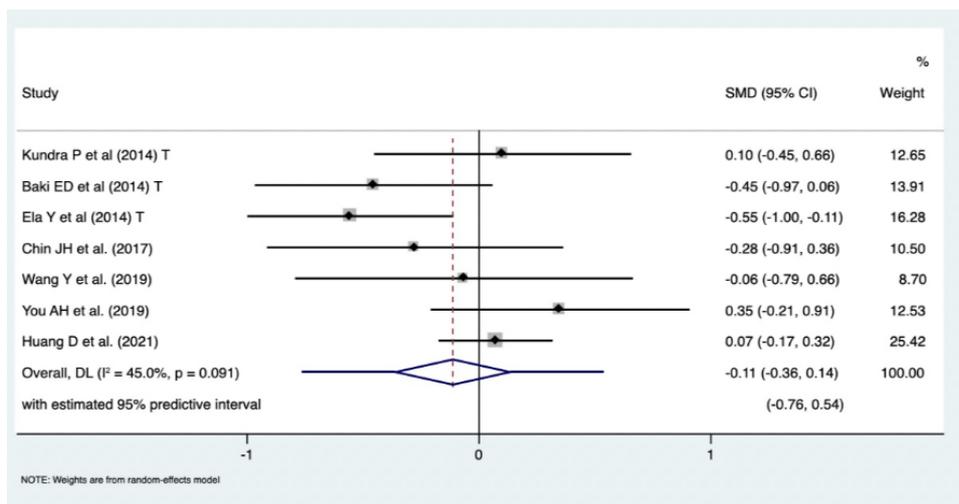


CI- доверительный интервал; SD- стандартное отклонение; I<sup>2</sup>- отношение избыточной дисперсии к общей дисперсии; Tau<sup>2</sup>- дисперсия истинных размеров эффекта; Chi<sup>2</sup>- наблюдаемая взвешенная сумма квадратов; df- степени свободы

Рисунок 27- Форрест-график для ЧСС при сравнении различных групп стратегии РЕЕР: (а) LPEEP против MPEEP; (б) LPEEP против HPEEP; (с) MPEEP против HPEEP; (д) MPEEP против iPEEP

**Примечания**

- 1 Данные представлены в виде средних различий и 95% доверительных интервалов.
- 2 Вертикальная линия обозначает отсутствие эффекта со значением 0.
- 3 Ромб представляет собой объединенную среднюю оценку эффекта с 95% доверительным интервалом. Она дает общую меру различия значений ЧСС между различными группами стратегии РЕЕР.



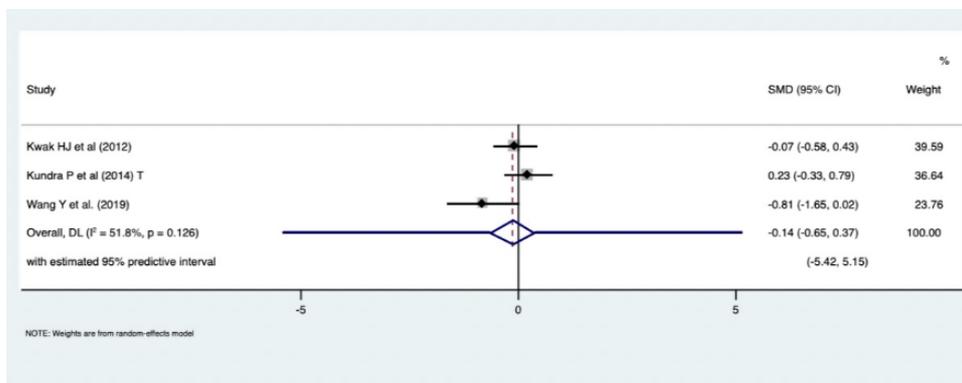
I<sup>2</sup>- отношение избыточной дисперсии к общей дисперсии; SMD- стандартизированное среднее различие; CI- доверительный интервал

Рисунок 28- Форрест-график для оценки прогностического интервала истинного влияния на АДср для LPEEP и MPEEP

Примечания

1 Данные представлены в виде стандартизированного среднего различия и 95% доверительных интервалов, а также 95% предсказательных интервалов.

2 Ромб символизирует сводную оценку, которая представляет собой объединенный размер эффекта всех включенных исследований. Она предоставляет общую меру различий в значениях АДср между низким РЕЕР и умеренным РЕЕР.



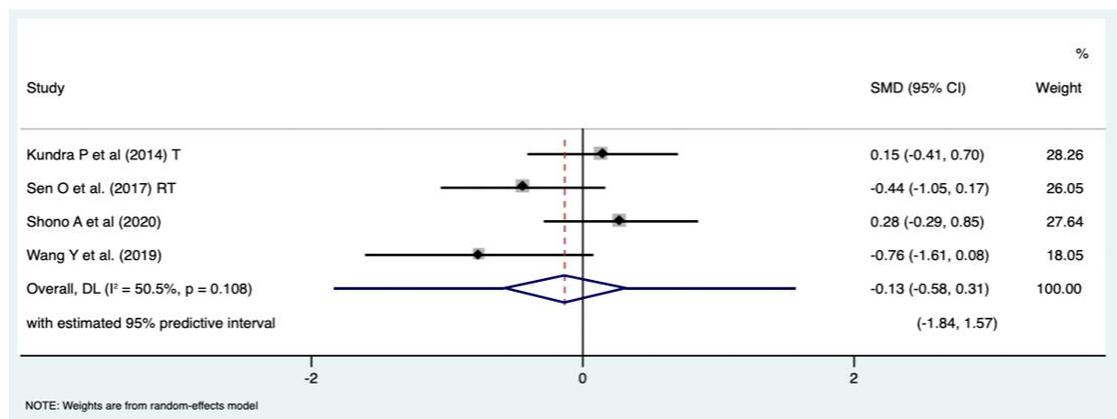
I<sup>2</sup>- отношение избыточной дисперсии к общей дисперсии; SMD- стандартизированное среднее различие; CI- доверительный интервал

Рисунок 29- Форрест-график для оценки прогностического интервала истинного влияния на АДср для LPEEP и HPEEP

Примечания

1 Данные представлены в виде стандартизированного среднего различия и 95% доверительных интервалов, а также 95% предсказательных интервалов.

2 Ромб символизирует сводную оценку, которая представляет собой объединенный размер эффекта всех включенных исследований. Она предоставляет общую меру различий в значениях АДср между низким РЕЕР и высоким РЕЕР.



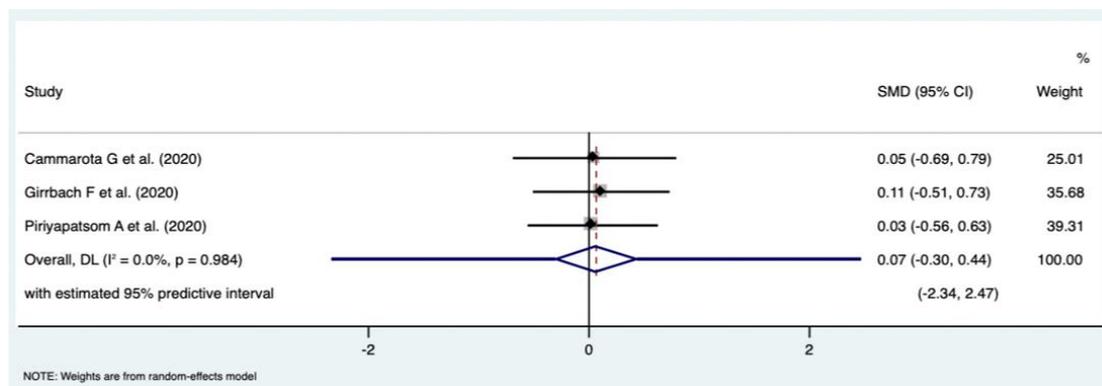
$I^2$ - отношение избыточной дисперсии к общей дисперсии; SMD- стандартизированное среднее различие; CI- доверительный интервал

Рисунок 30- Форрест-график для оценки прогностического интервала истинного влияния на АДср для МРЕЕР и НРЕЕР

#### Примечания

1 Данные представлены в виде стандартизированного среднего различия и 95% доверительных интервалов, а также 95% предсказательных интервалов.

2 Ромб символизирует сводную оценку, которая представляет собой объединенный размер эффекта всех включенных исследований. Она предоставляет общую меру различий в значениях АДср между умеренным РЕЕР и высоким РЕЕР.



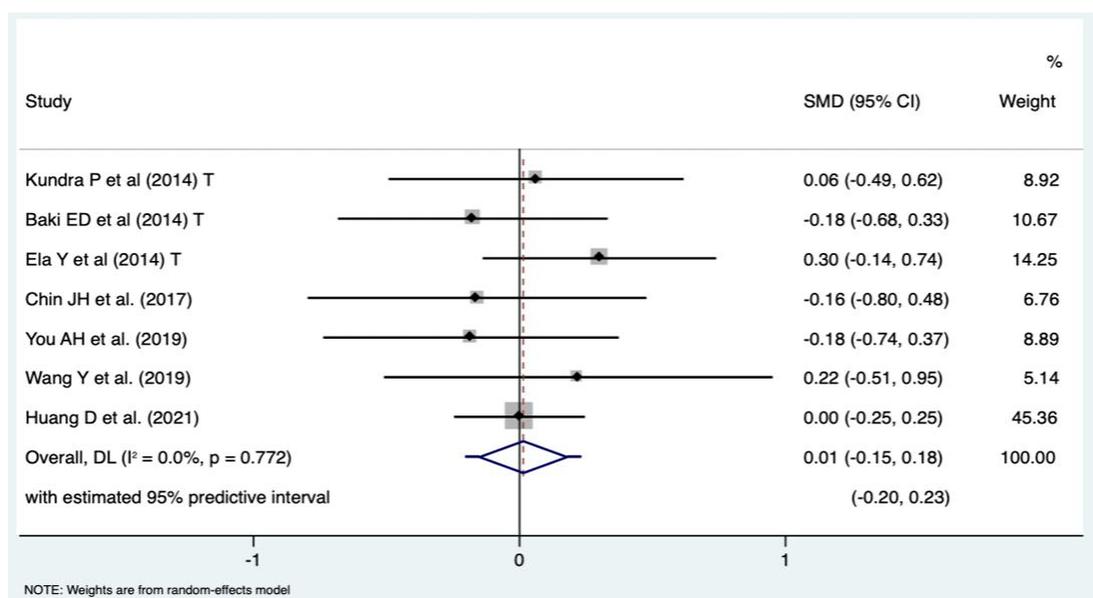
$I^2$ - отношение избыточной дисперсии к общей дисперсии; SMD- стандартизированное среднее различие; CI- доверительный интервал

Рисунок 31- Форрест-график для оценки прогностического интервала истинного влияния на АДср для МРЕЕР и iРЕЕР

#### Примечания

1 Данные представлены в виде стандартизированного среднего различия и 95% доверительных интервалов, а также 95% предсказательных интервалов.

2 Ромб символизирует сводную оценку, которая представляет собой объединенный размер эффекта всех включенных исследований. Она предоставляет общую меру различий в значениях АДср между умеренным РЕЕР и индивидуализированным РЕЕР.



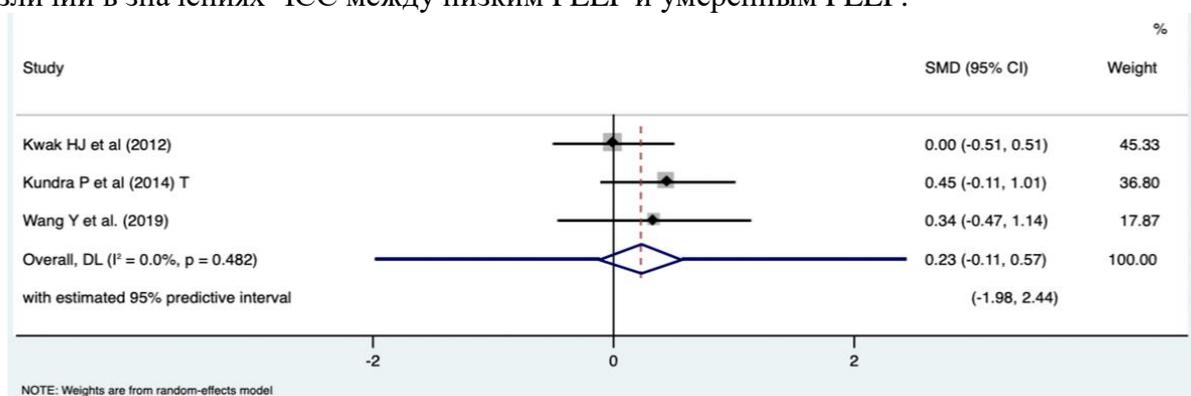
$I^2$ - отношение избыточной дисперсии к общей дисперсии; SMD- стандартизированное среднее различие; CI- доверительный интервал

Рисунок 32- Форрест-график для оценки прогностического интервала истинного влияния на ЧСС для LPEEP и MPEEP

#### Примечания

1 Данные представлены в виде стандартизированного среднего различия и 95% доверительных интервалов, а также 95% предсказательных интервалов.

2 Ромб символизирует сводную оценку, которая представляет собой объединенный размер эффекта всех включенных исследований. Она предоставляет общую меру различий в значениях ЧСС между низким РЕЕР и умеренным РЕЕР.



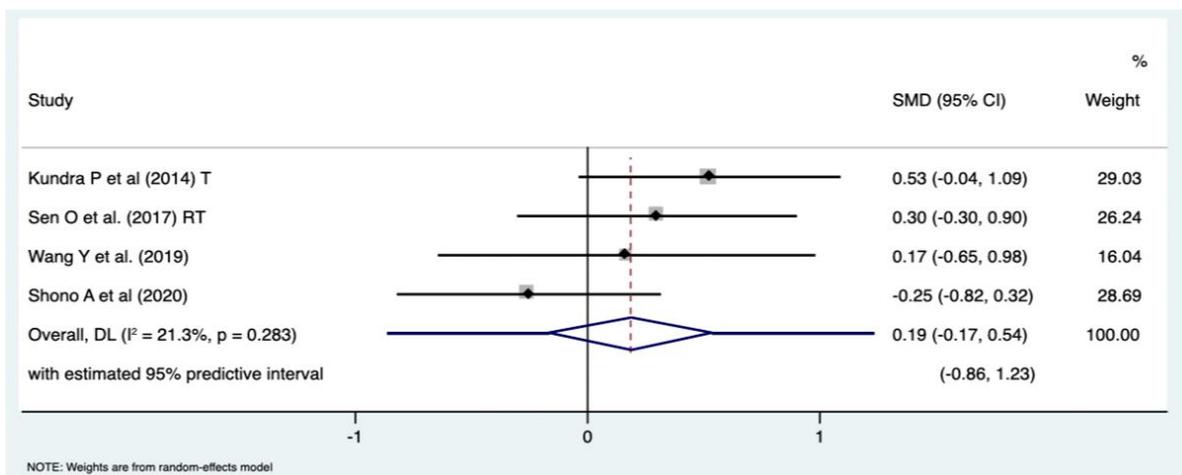
$I^2$ - отношение избыточной дисперсии к общей дисперсии; SMD- стандартизированное среднее различие; CI- доверительный интервал

Рисунок 33- Форрест-график для оценки прогностического интервала истинного влияния на ЧСС для LPEEP и HPEEP

#### Примечания

1 Данные представлены в виде стандартизированного среднего различия и 95% доверительных интервалов, а также 95% предсказательных интервалов.

2 Ромб символизирует сводную оценку, которая представляет собой объединенный размер эффекта всех включенных исследований. Она предоставляет общую меру различий в значениях ЧСС между низким РЕЕР и высоким РЕЕР.



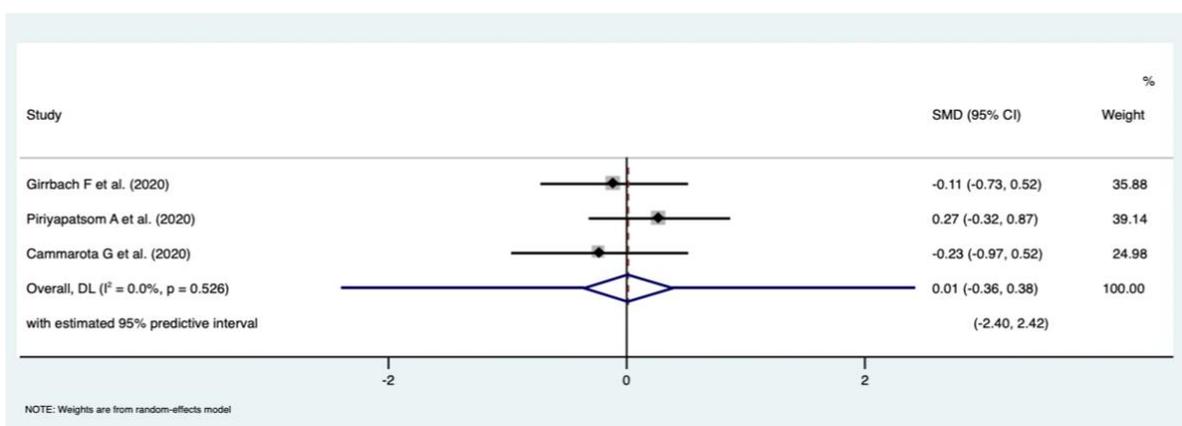
I<sup>2</sup>- отношение избыточной дисперсии к общей дисперсии; SMD- стандартизированное среднее различие; CI- доверительный интервал

Рисунок 34- Форрест-график для оценки прогностического интервала истинного влияния на ЧСС для МРЕЕР и НРЕЕР

Примечания

1 Данные представлены в виде стандартизированного среднего различия и 95% доверительных интервалов, а также 95% предсказательных интервалов.

2 Ромб символизирует сводную оценку, которая представляет собой объединенный размер эффекта всех включенных исследований. Она предоставляет общую меру различий в значениях ЧСС между умеренным РЕЕР и высоким РЕЕР.



I<sup>2</sup>- отношение избыточной дисперсии к общей дисперсии; SMD- стандартизированное среднее различие; CI- доверительный интервал

Рисунок 35- Форрест-график для оценки прогностического интервала истинного влияния на ЧСС для МРЕЕР и iРЕЕР

Примечания

1 Данные представлены в виде стандартизированного среднего различия и 95% доверительных интервалов, а также 95% предсказательных интервалов.

2 Ромб символизирует сводную оценку, которая представляет собой объединенный размер эффекта всех включенных исследований. Она предоставляет общую меру различий в значениях ЧСС между умеренным РЕЕР и индивидуализированное РЕЕР.

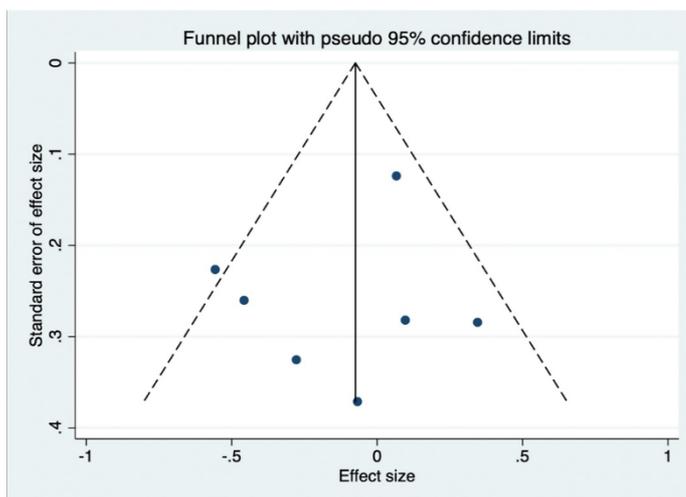


Рисунок 36- Воронкообразная диаграмма предвзятости публикаций в отношении АДср для LPEEP по сравнению с MPEEP

Примечания

- 1 Воронкообразная диаграмма величины эффекта и стандартной ошибки величины эффекта для АДср при сравнении LPEEP против MPEEP.
- 2 Треугольные линии по обе стороны от общей оценки представляют меры точности, такие как псевдо 95% доверительные интервалы.
- 3 Средняя сплошная линия указывает на общий эффект мета-анализа.
- 4 Каждая точка представляет собой отдельное исследование.

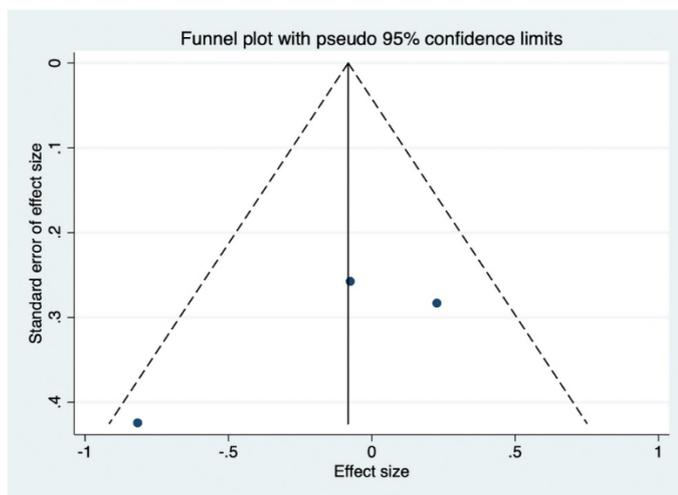


Рисунок 37- Воронкообразная диаграмма предвзятости публикаций в отношении АДср для LPEEP по сравнению с HPEEP

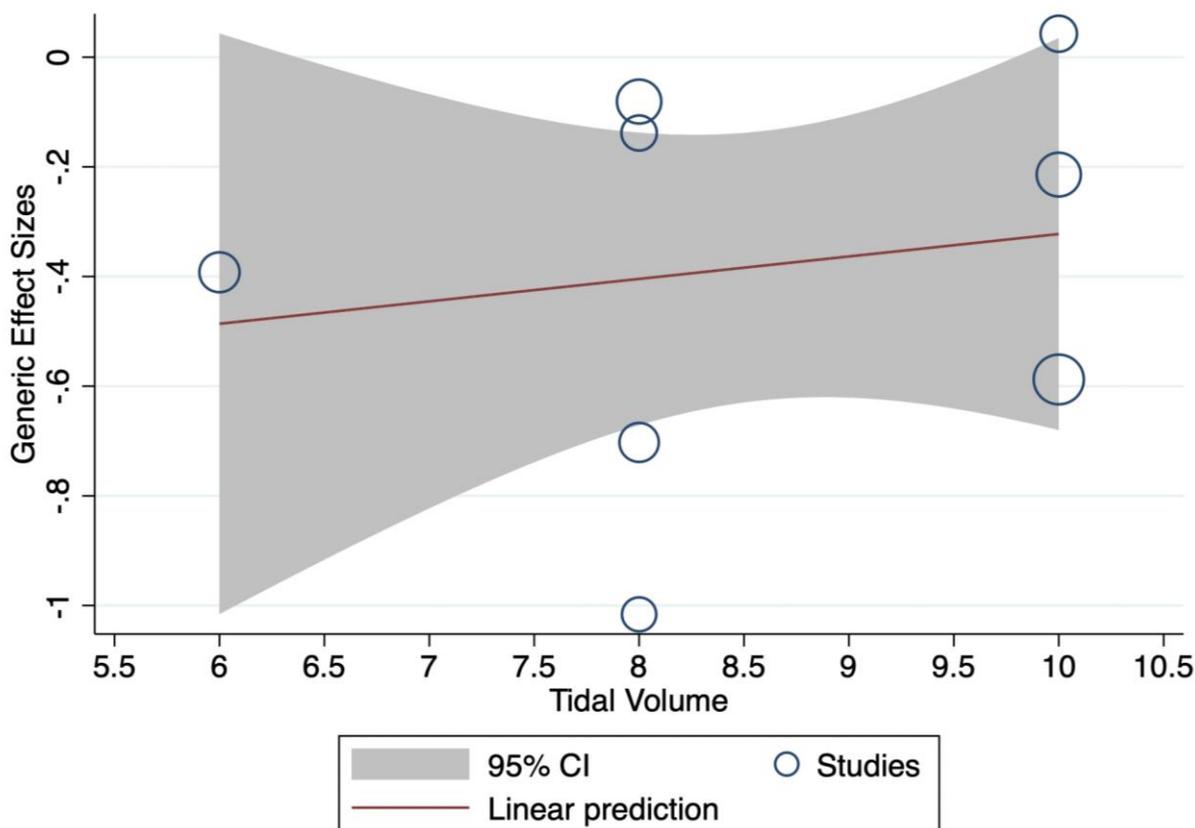
Примечания

- 1 Воронкообразная диаграмма величины эффекта и стандартной ошибки величины эффекта в АДср для LPEEP по сравнению с HPEEP.
- 2 Треугольные линии по обе стороны от суммарной оценки представляют собой показатели точности, такие как псевдо 95 % доверительные интервалы.
- 3 Средняя сплошная линия указывает на общий эффект мета-анализа.
- 4 Каждая точка представляет собой отдельное исследование.

### 3.1.6 Влияние дыхательного объема на результаты исследования:

#### метарегрессия

Метарегрессия для определения влияния величины ДО на  $PaO_2$  не выявила значимой связи между ДО и  $PaO_2$  в РКИ LPEEP и MPEEP (коэффициент регрессии  $-0,59$ ,  $R^2$  3,44%,  $p=0,239$ ), но обнаружила значительный разброс истинного эффекта ( $Q_{res} = 30,97$ ,  $p < 0,0001$ ) (рисунок 38).



CI - доверительный интервал

Рисунок 38- Взаимосвязь между  $PaO_2$  и ДО в РКИ, где сравнивались LPEEP и MPEEP

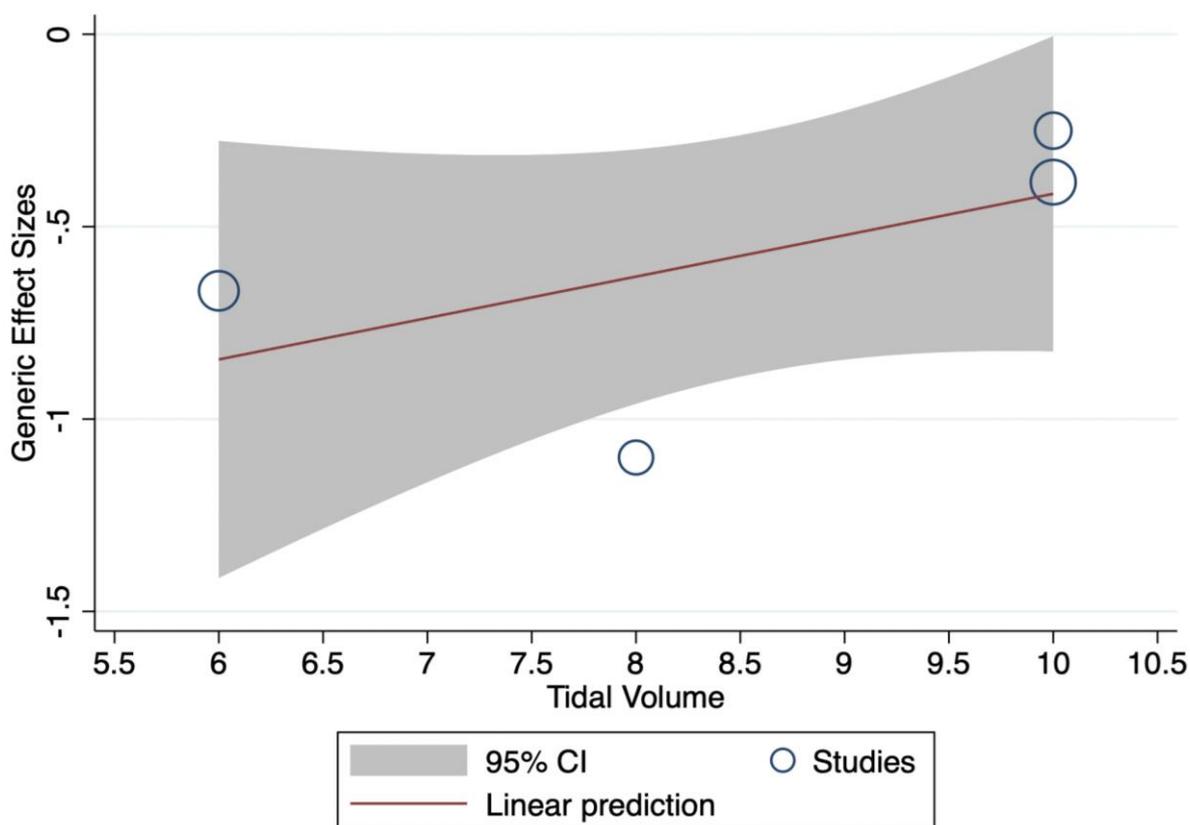
#### Примечания

1 Данные представлены в виде величины эффекта (Cohen's d) и 95% доверительных интервалов.

2 Каждый пузырек представляет одно рандомизированное контролируемое исследование.

3 Размер круга представляет собой размер выборки в исследовании.

Метарегрессия для определения влияния величины ДО на  $PaO_2$  не выявила значимой связи между ДО и  $PaO_2$  в РКИ LPEEP и HPEEP (коэффициент регрессии  $-1,13$ ,  $R^2$  40,00%,  $p=0,102$ ), но обнаружила значительный разброс истинного эффекта ( $Q_{res} = 10,30$ ,  $p=0,006$ ) (рисунок 39).



CI - доверительный интервал

Рисунок 39- Взаимосвязь между  $PaO_2$  и ДО в РКИ, в которых сравнивались ЛРЕЕР и НРЕЕР

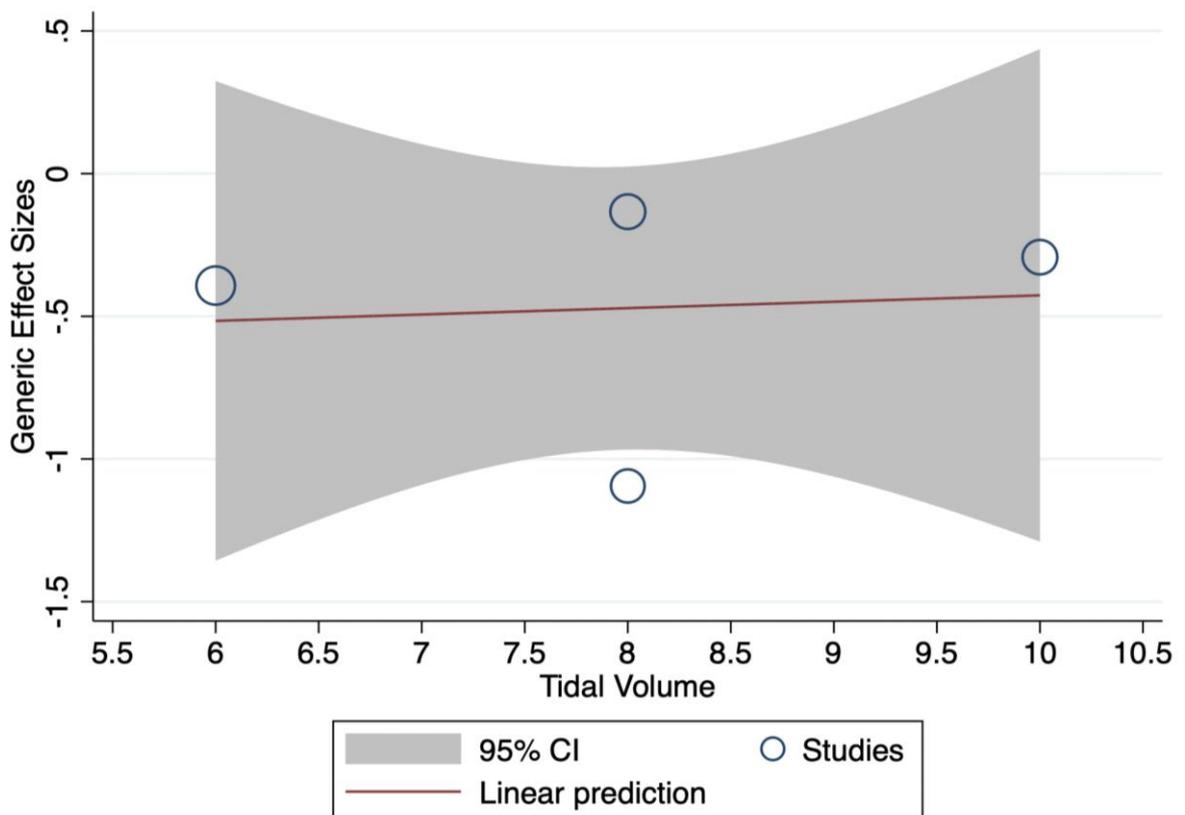
Примечания

1 Данные представлены в виде величины эффекта (Cohen's d) и 95% доверительных интервалов.

2 Каждый пузырек представляет одно рандомизированное контролируемое исследование.

3 Размер круга представляет собой размер выборки в исследовании.

Метарегрессия для определения влияния величины ДО на  $PaO_2$  не выявила значимой связи между ДО и  $PaO_2$  в РКИ МРЕЕР и НРЕЕР (коэффициент регрессии 0,24,  $R^2$  0,00%,  $p=0,672$ ), но обнаружила значительный разброс истинного эффекта ( $Q_{res} = 4,75$ ,  $p=0,093$ ) (рисунок 40).



CI - доверительный интервал

Рисунок 40- Взаимосвязь между  $PaO_2$  и дыхательным объемом в РКИ, где сравнивались МРЕЕР и НРЕЕР

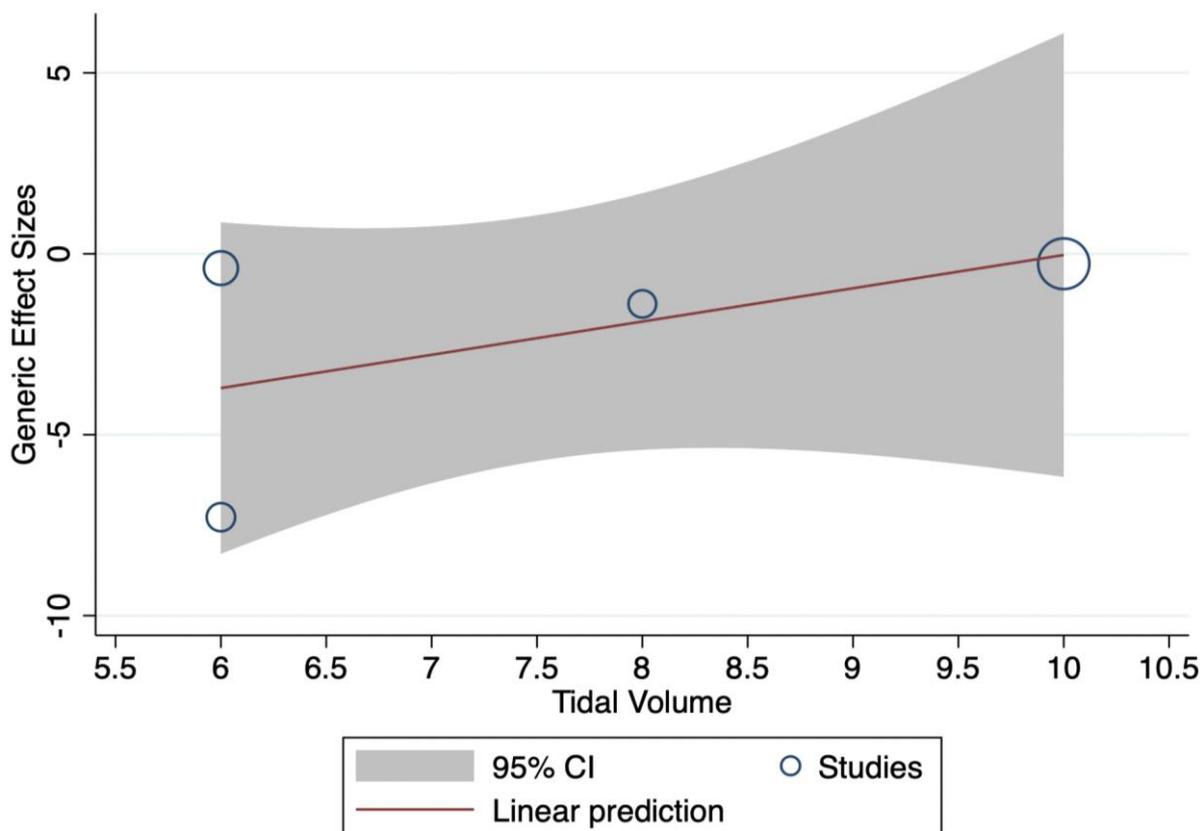
Примечания

1 Данные представлены в виде величины эффекта (Cohen's d) и 95% доверительных интервалов.

2 Каждый пузырек представляет одно рандомизированное контролируемое исследование.

3 Размер круга представляет собой размер выборки в исследовании.

В результате метарегрессии для определения влияния величины дыхательного объема на  $PaO_2/FiO_2$  не было обнаружено значимой связи между дыхательным объемом и  $PaO_2/FiO_2$  в РКИ ЛРЕЕР vs МРЕЕР (коэффициент регрессии 2,74,  $R^2$  0,00%,  $p=0,522$ ), но была выявлена значительная вариация истинного эффекта ( $Q_{res} = 256,51$ ,  $p < 0,0001$ ) (рисунок 41).



CI - доверительный интервал

Рисунок 41- Взаимосвязь между  $PaO_2/FiO_2$  и дыхательным объемом в РКИ, где сравнивались LPEEP и HPEEP

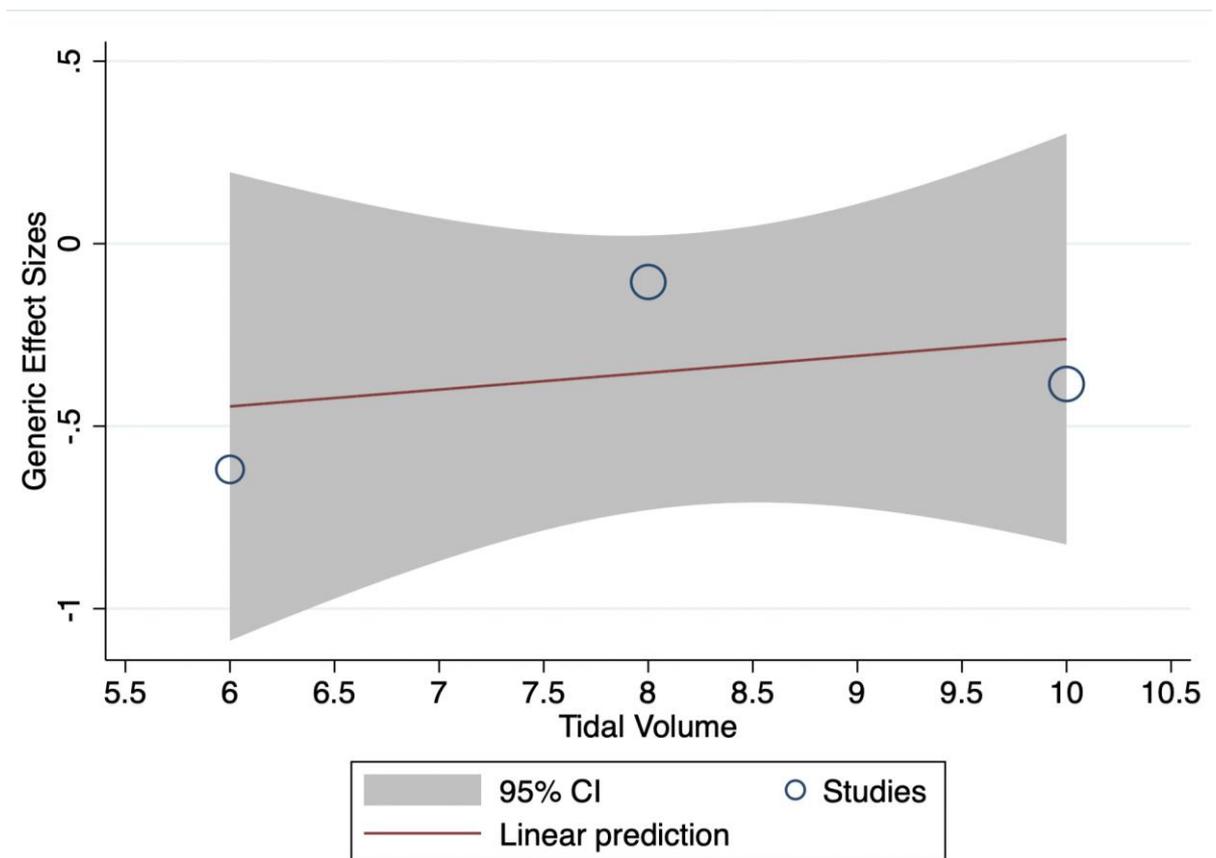
Примечания

1 Данные представлены в виде величины эффекта (Cohen's d) и 95% доверительных интервалов.

2 Каждый пузырек представляет одно рандомизированное контролируемое исследование.

3 Размер круга представляет собой размер выборки в исследовании.

Метарегрессия для определения влияния величины дыхательного объема на  $PaO_2/FiO_2$  не выявила значимой связи между дыхательным объемом и  $PaO_2/FiO_2$  в РКИ LPEEP vs HPEEP (коэффициент регрессии -0,06,  $R^2$  0,00%,  $p=0,887$ ), нулевая гипотеза об отсутствии остаточной гетерогенности не была отвергнута ( $Q_{res} = 1,54$ ,  $p=0,215$ ) (рисунок 42).



CI - доверительный интервал

Рисунок 42- Взаимосвязь между  $PaO_2/FiO_2$  и дыхательным объемом в РКИ, сравнивающих LPEEP и HPEEP

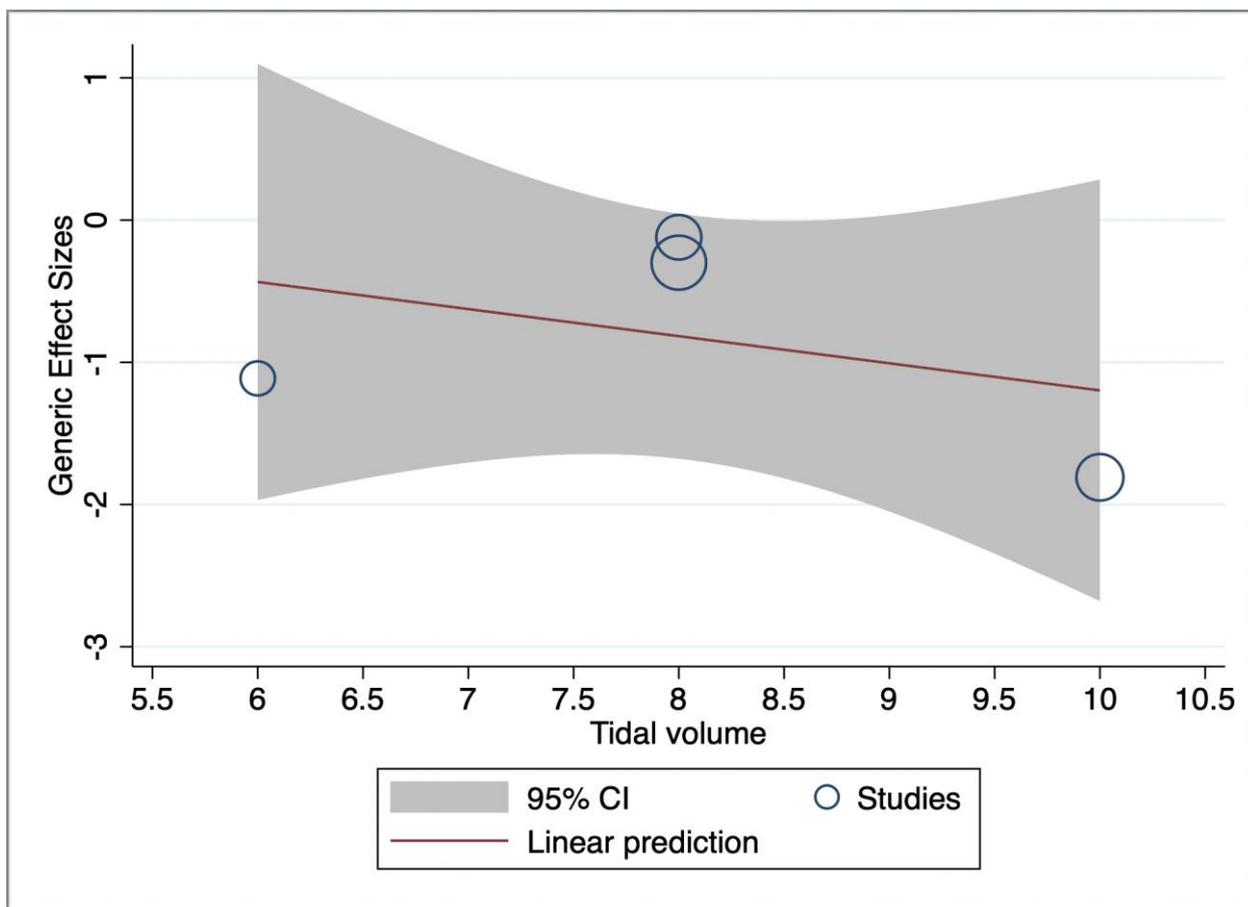
Примечания

1 Данные представлены в виде величины эффекта (Cohen's d) и 95% доверительных интервалов.

2 Каждый пузырек представляет одно рандомизированное контролируемое исследование.

3 Размер круга представляет собой размер выборки в исследовании.

Метарегрессия для определения влияния величины дыхательного объема на  $S_{dyp}$  не выявила значимой связи между дыхательным объемом и  $S_{dyp}$  в РКИ LPEEP и MPEEP (коэффициент регрессии -0,36,  $R^2$  0,00%,  $p=0,696$ ), но обнаружила значительный разброс истинного эффекта ( $Q_{res} = 65,44$ ,  $p < 0,0001$ ) (рисунок 43).



CI - доверительный интервал

Рисунок 43- Взаимосвязь между  $C_{dyn}$  и дыхательным объемом в РКИ, где сравнивались LPEEP и MPEEP

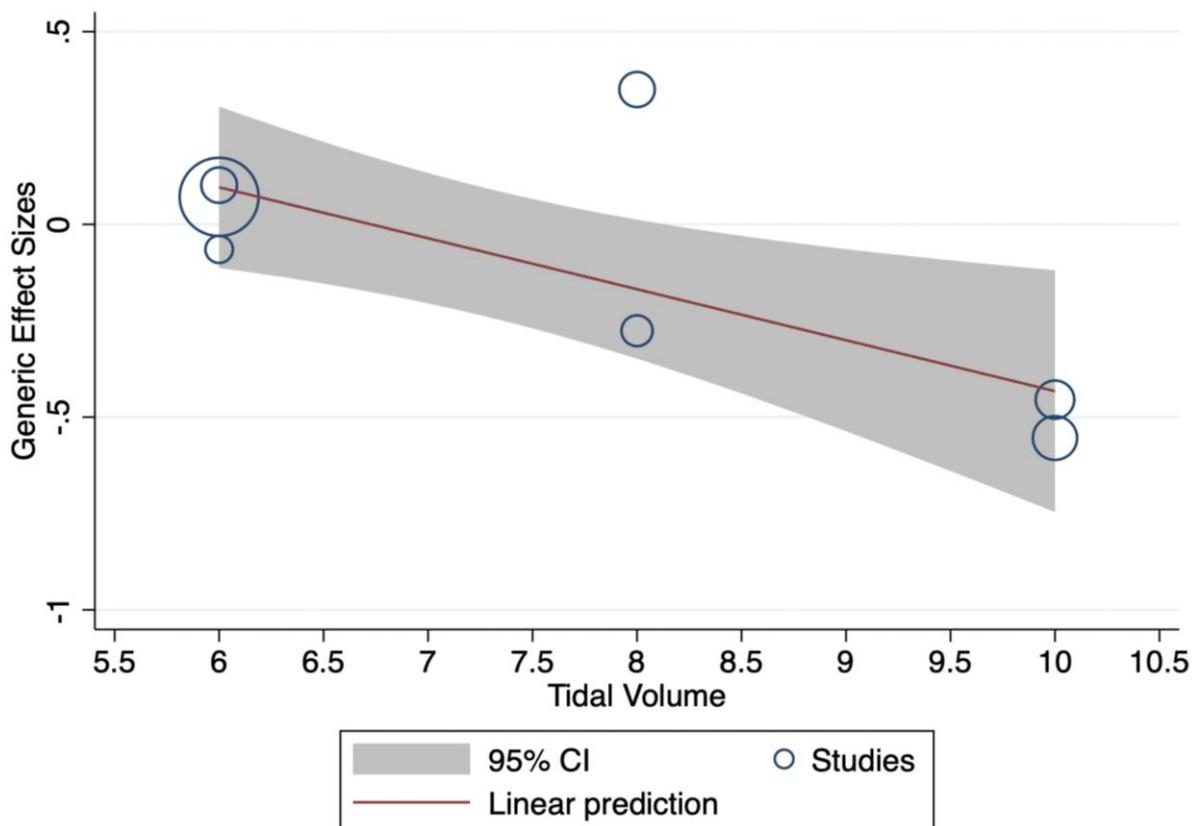
Примечания

1 Данные представлены в виде величины эффекта (Cohen's d) и 95% доверительных интервалов.

2 Каждый пузырек представляет одно рандомизированное контролируемое исследование.

3 Размер круга представляет собой размер выборки в исследовании.

В результате мета-регрессии для определения влияния величины дыхательного объема на  $C_{dyn}$  было выявлено значительное снижение  $C_{dyn}$  у пациентов с дыхательным объемом более 8 мл/кг по сравнению с менее 8 мл/кг в РКИ LPEEP vs HPEEP (коэффициент регрессии -1,37,  $R^2$  82,82%,  $p=0,006$ ), при этом нулевая гипотеза об отсутствии остаточной гетерогенности не была отвергнута ( $Q_{res} = 3,84$ ,  $p=0,147$ ) (рисунок 44).



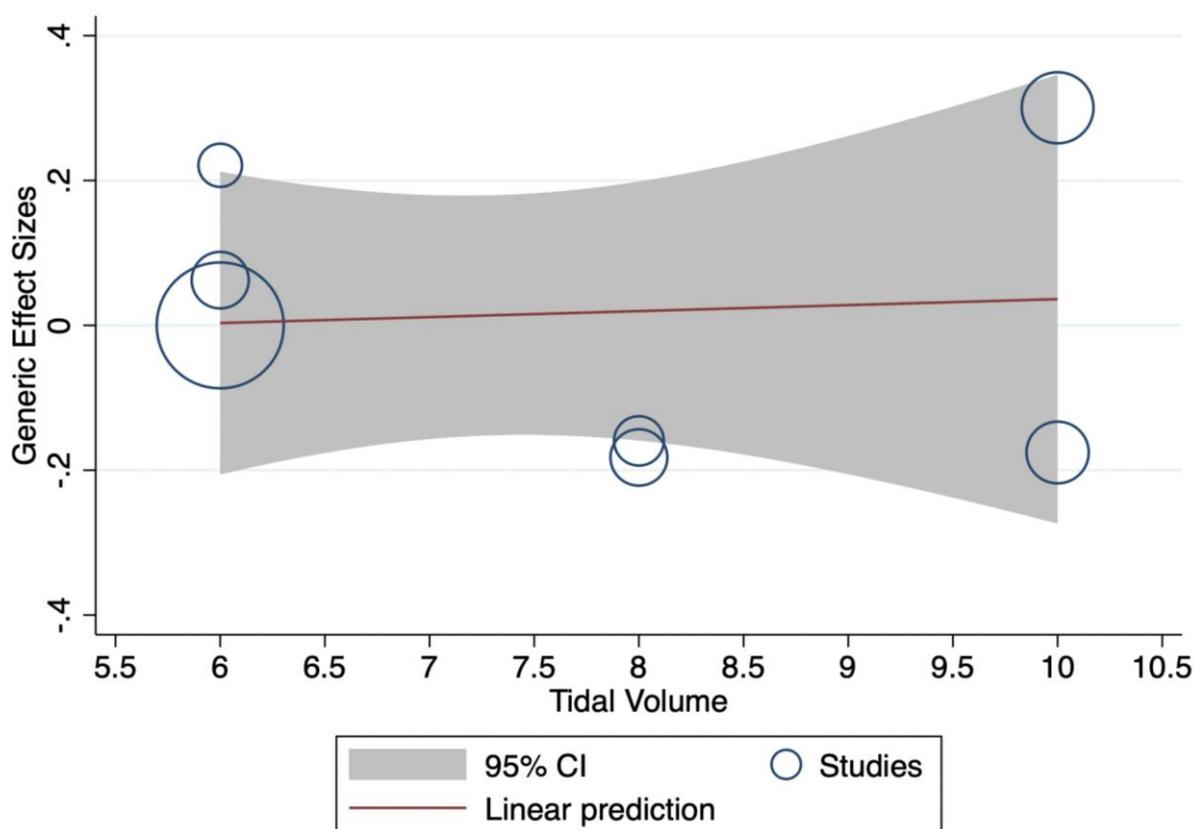
CI - доверительный интервал

Рисунок 44- Взаимосвязь между  $C_{dyn}$  и дыхательным объемом в РКИ, где сравнивались LPEEP и HPEEP

**Примечания**

- 1 Данные представлены в виде величины эффекта (Cohen's d) и 95% доверительных интервалов.
- 2 Каждый пузырек представляет одно рандомизированное контролируемое исследование.
- 3 Размер круга представляет собой размер выборки в исследовании.

Метарегрессия для определения влияния дыхательного объема на АДср выявила значительное снижение АДср у пациентов с дыхательным объемом более 8 мл/кг по сравнению с менее 8 мл/кг в РКИ LPEEP vs HPEEP (коэффициент регрессии -0,58,  $R^2$  100,00%,  $p=0,003$ ), при этом нулевая гипотеза об отсутствии остаточной гетерогенности не была отвергнута ( $Q_{res} = 2,31$ ,  $p=0,804$ ) (рисунок 45).



CI - доверительный интервал

Рисунок 45- Взаимосвязь между АДср и дыхательным объемом в РКИ, где сравнивались LPEEP и MPEEP

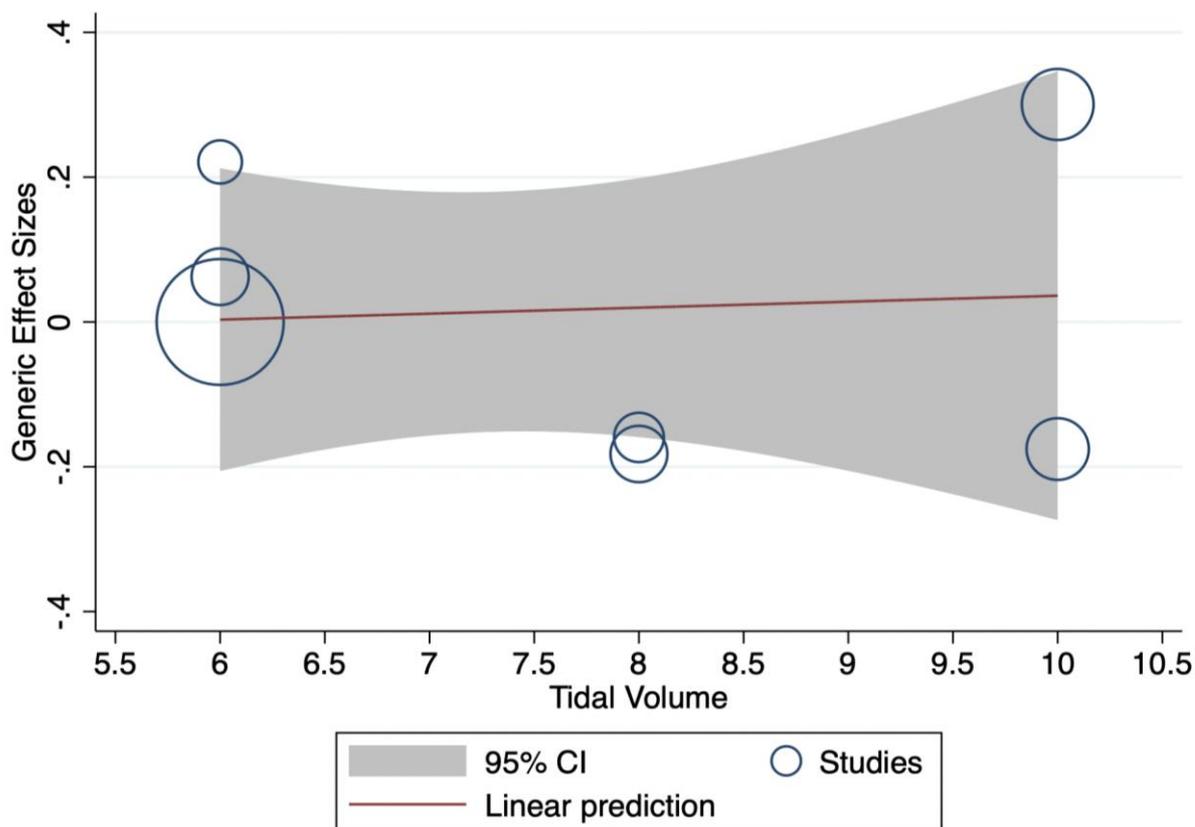
Примечания

1 Данные представлены в виде величины эффекта (Cohen's d) и 95% доверительных интервалов.

2 Каждый пузырек представляет одно рандомизированное контролируемое исследование.

3 Размер круга представляет собой размер выборки в исследовании.

Метарегрессия для определения влияния величины дыхательного объема на частоту сердечных сокращений не выявила значимой связи между ДО и ЧСС в РКИ LPEEP и MPEEP (коэффициент регрессии 0,11,  $R^2$  64,70%,  $p=0,56$ ), нулевая гипотеза об отсутствии остаточной гетерогенности не была отвергнута ( $Q_{res} = 2,97$ ,  $p=0,704$ ). (рисунок 46).



CI - доверительный интервал

Рисунок 46- Взаимосвязь между частотой сердечных сокращений и дыхательным объемом в РКИ, где сравнивались LPEEP и MPEEP

Примечания

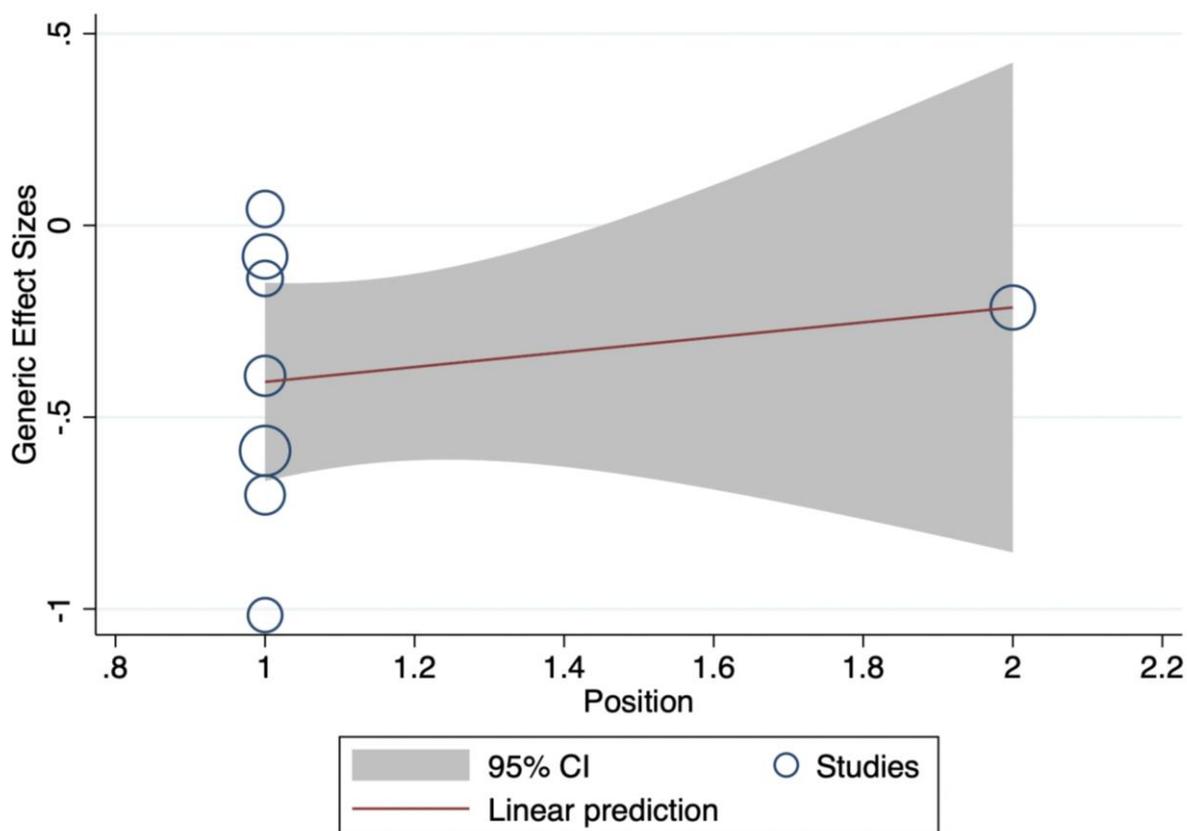
1 Данные представлены в виде величины эффекта (Cohen's d) и 95% доверительных интервалов.

2 Каждый пузырек представляет одно рандомизированное контролируемое исследование.

3 Размер круга представляет собой размер выборки в исследовании.

### 3.1.7 Влияние положения пациента во время операции на результаты исследования: метарегрессия

Метарегрессия для определения влияния положения пациента во время операции на  $PaO_2$  не выявила значимой связи между положением пациента и  $PaO_2$  в РКИ LPEEP и MPEEP (коэффициент регрессии 0,19,  $R^2$  0,00%,  $p=0,581$ ), нулевая гипотеза об отсутствии остаточной гетерогенности не была отвергнута ( $Q_{res} = 9,23$ ,  $p=0,161$ ) (рисунок 47).



CI - доверительный интервал

Рисунок 47- Взаимосвязь между  $PaO_2$  и положением тела в РКИ, где сравнивались LPEEP и MPEEP

Примечания

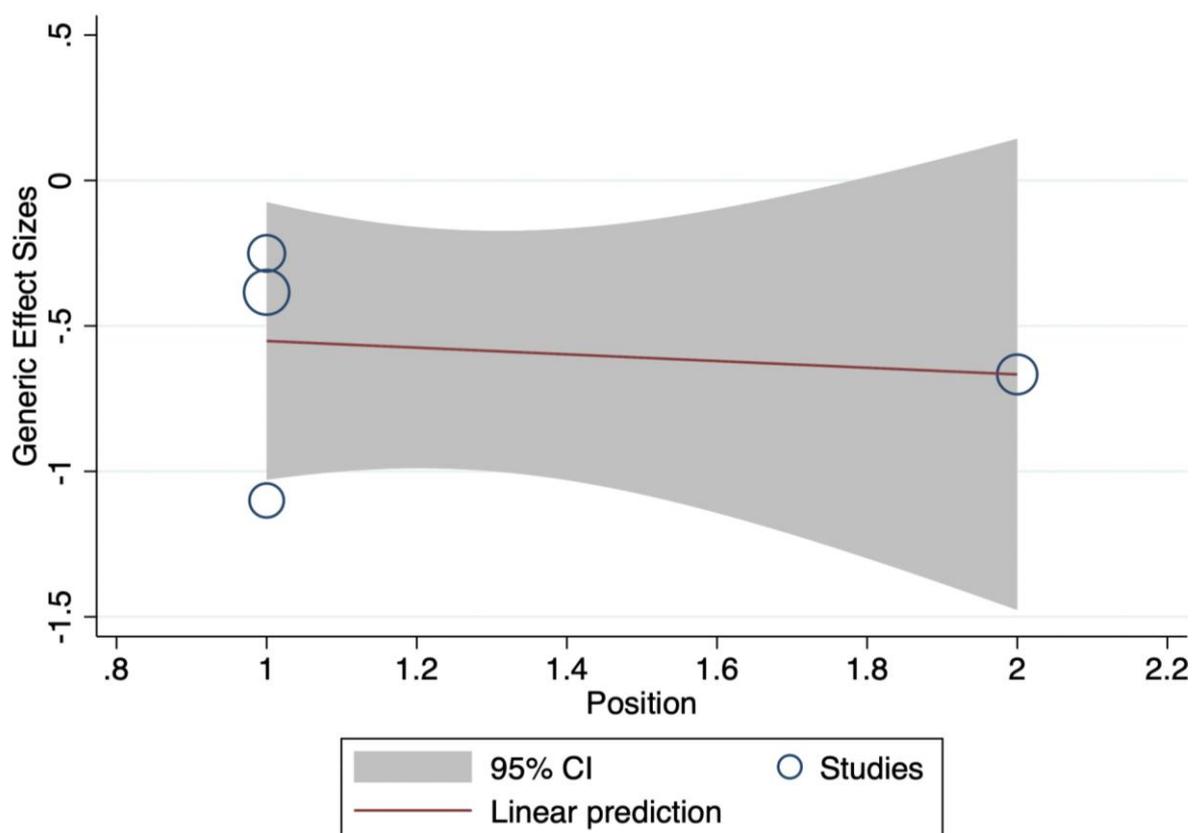
1 Данные представлены в виде величины эффекта (Cohen's d) и 95% доверительных интервалов.

2 Каждый пузырек представляет одно рандомизированное контролируемое исследование.

3 Размер круга представляет собой размер выборки в исследовании.

4 1- Тренделенбург, 2- обратный Тренделенбург.

Метарегрессия для определения влияния положения пациента во время операции на  $PaO_2$  не выявила значимой связи между положением пациента и  $PaO_2$  в РКИ LPEEP и HPEEP (коэффициент регрессии -0,11,  $R^2$  0,00%,  $p=0,811$ ), нулевая гипотеза об отсутствии остаточной гетерогенности не была отвергнута ( $Q_{res} = 3,90$ ,  $p=0,142$ ) (рисунок 48).



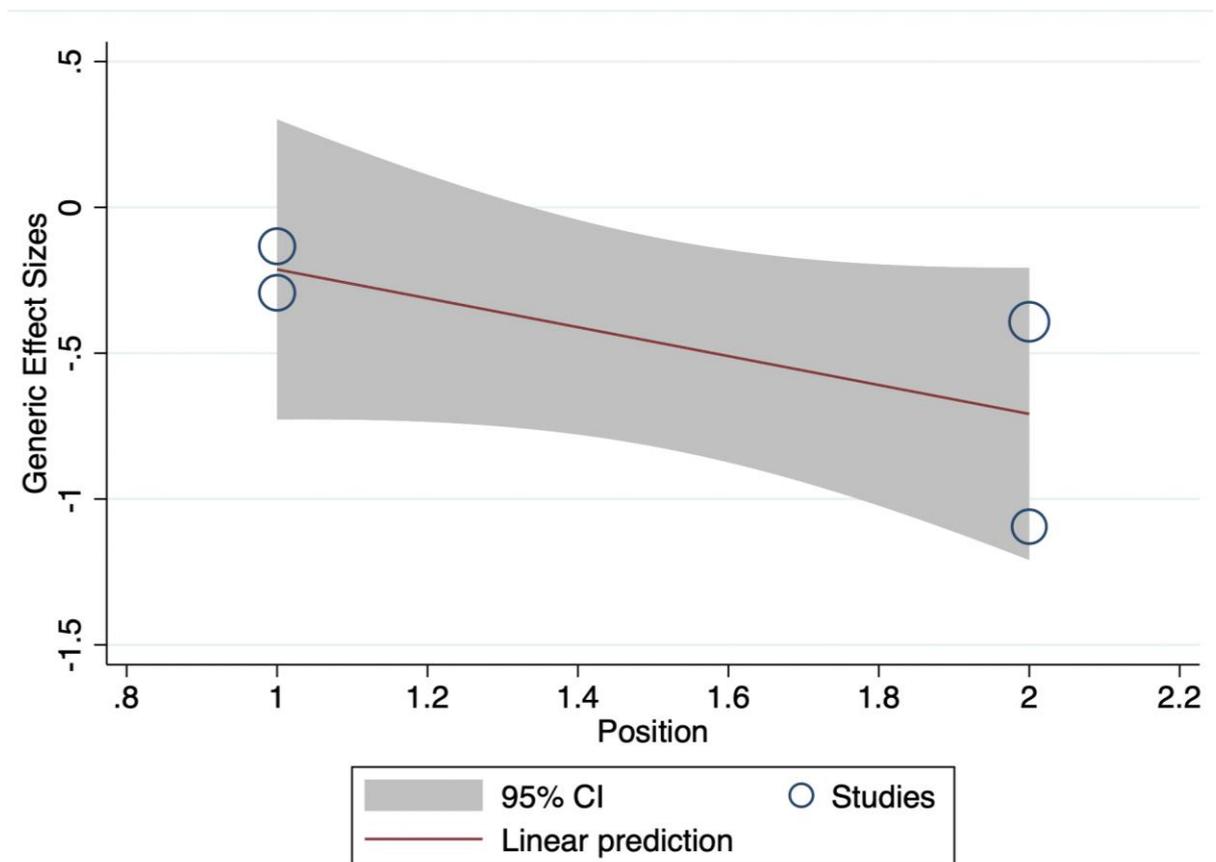
CI - доверительный интервал

Рисунок 48- Взаимосвязь между  $PaO_2$  и положением тела в РКИ, где сравнивались ЛРЕЕР и НРЕЕР

Примечания

- 1 Данные представлены в виде величины эффекта (Cohen's d) и 95% доверительных интервалов.
- 2 Каждый пузырек представляет одно рандомизированное контролируемое исследование.
- 3 Размер круга представляет собой размер выборки в исследовании.
- 4 1- Тренделенбург, 2- обратный Тренделенбург.

Метарегрессия для определения влияния положения пациента во время операции на  $PaO_2$  не выявила значимой связи между положением пациента и  $PaO_2$  в РКИ МРЕЕР и НРЕЕР (коэффициент регрессии -0,50,  $R^2$  43,87%,  $p=0,177$ ), нулевая гипотеза об отсутствии остаточной гетерогенности не была отвергнута ( $Q_{res} = 2,73$ ,  $p=0,256$ ) (рисунок 49).



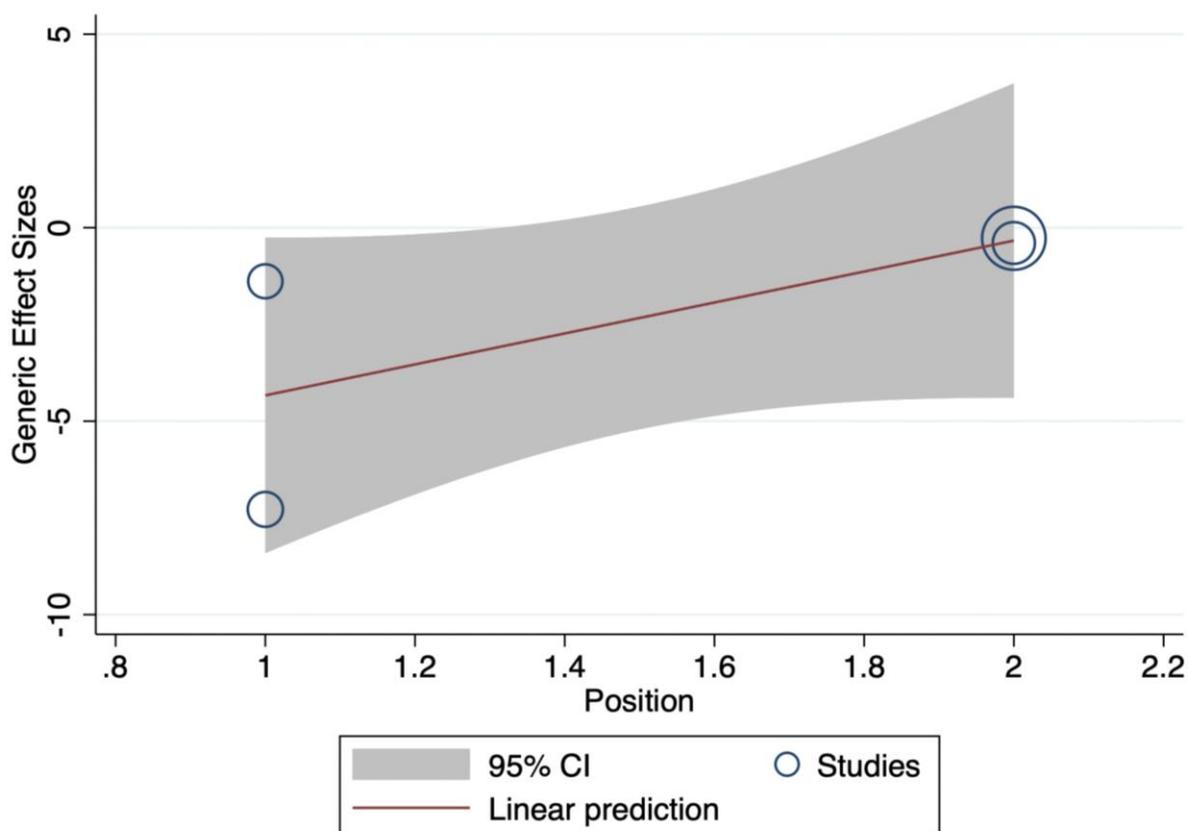
CI - доверительный интервал

Рисунок 49- Взаимосвязь между PaO<sub>2</sub> и положением тела в РКИ, где сравнивались МРЕЕР и НРЕЕР

Примечания

- 1 Данные представлены в виде величины эффекта (Cohen's d) и 95% доверительных интервалов.
- 2 Каждый пузырек представляет одно рандомизированное контролируемое исследование.
- 3 Размер круга представляет собой размер выборки в исследовании.
- 4 1- Тренделенбург, 2- обратный Тренделенбург.

Метарегрессия для определения влияния положения пациента во время операции на PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> не выявила значимой связи между положением пациента и PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> в РКИ ЛРЕЕР против МРЕЕР (коэффициент регрессии 3,99, R<sup>2</sup> 22,41%, p=0,173), но обнаружила значительный разброс истинного эффекта (Qres = 142,94, p ≤0,0001) (рисунок 50).



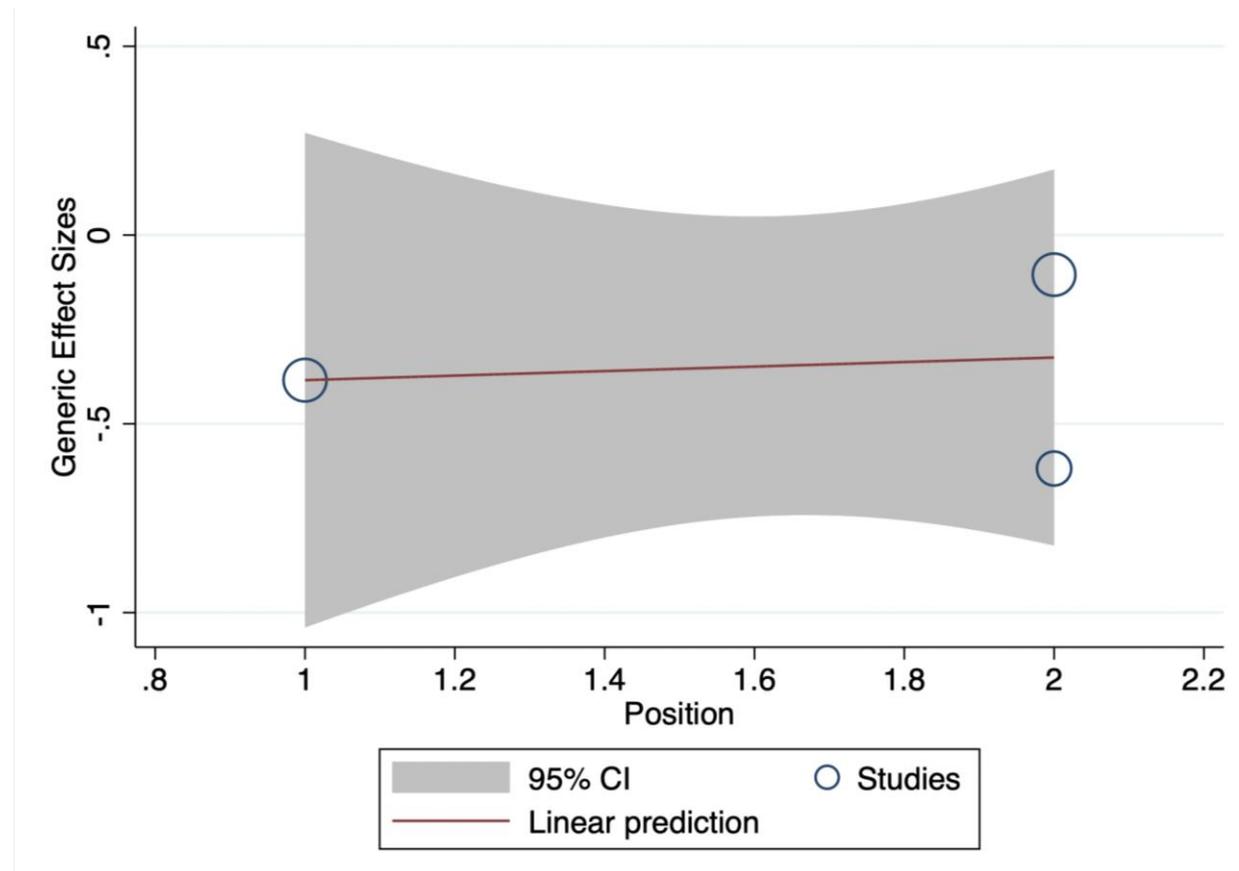
CI - доверительный интервал

Рисунок 50- Взаимосвязь между  $PaO_2/FiO_2$  и положением тела в РКИ, где сравнивались LPEEP и MPEEP

Примечания

- 1 Данные представлены в виде величины эффекта (Cohen's d) и 95% доверительных интервалов.
- 2 Каждый пузырек представляет одно рандомизированное контролируемое исследование.
- 3 Размер круга представляет собой размер выборки в исследовании.
- 4 1- Тренделенбург, 2- обратный Тренделенбург.

Метарегрессия для определения влияния положения пациента во время операции на  $PaO_2/FiO_2$  не выявила значимой связи между положением пациента и  $PaO_2/FiO_2$  в РКИ LPEEP и HPEEP (коэффициент регрессии 0,59,  $R^2$  0,00%,  $p=0,887$ ), нулевая гипотеза об отсутствии остаточной гетерогенности не была отвергнута ( $Q_{res} = 1,54$ ,  $p=0,215$ ) (рисунок 51).



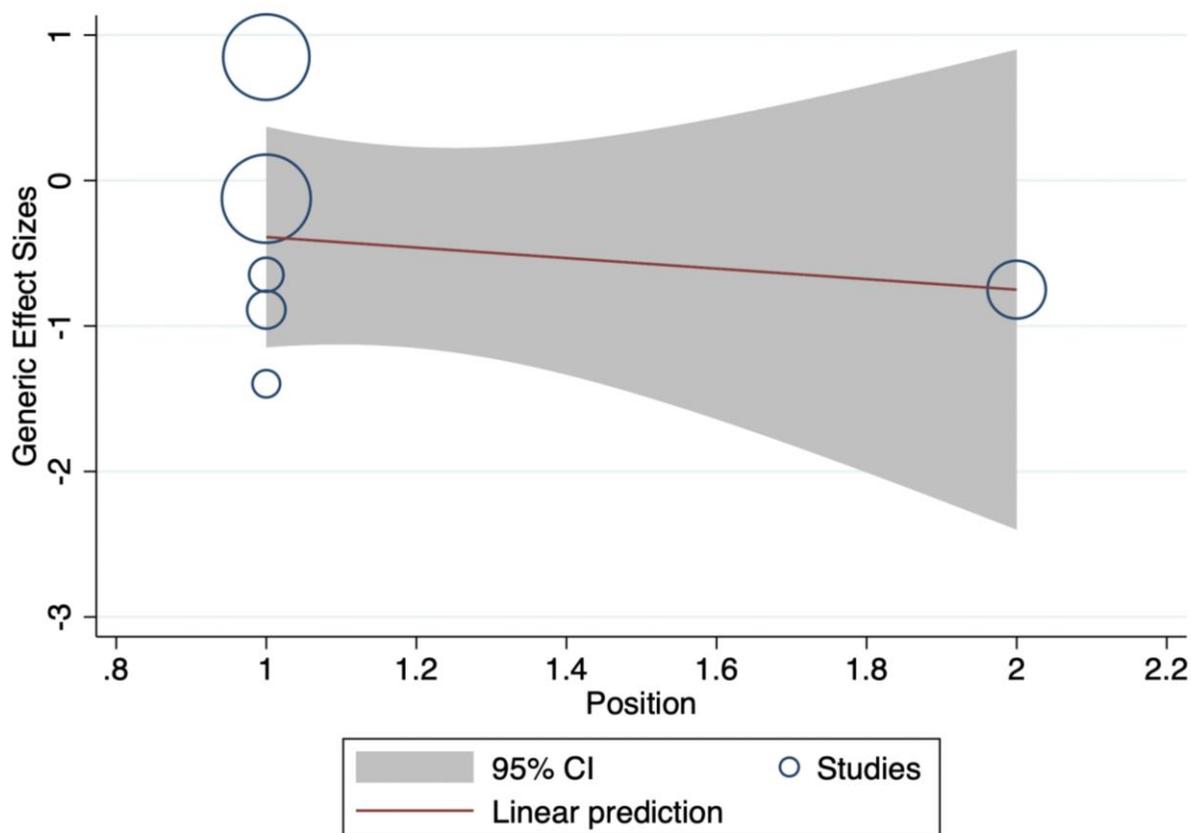
CI - доверительный интервал

Рисунок 51- Взаимосвязь между  $PaO_2/FiO_2$  и положением тела в РКИ, где сравнивались LPEEP и HPEEP

Примечания

- 1 Данные представлены в виде величины эффекта (Cohen's d) и 95% доверительных интервалов.
- 2 Каждый пузырек представляет одно рандомизированное контролируемое исследование.
- 3 Размер круга представляет собой размер выборки в исследовании.
- 4 1- Тренделенбург, 2- обратный Тренделенбург.

Метарегрессия для определения влияния положения тела во время операции на  $S_{dyp}$  не выявила значимой связи между приливным объемом и  $S_{dyp}$  в РКИ LPEEP и MPEEP (коэффициент регрессии -0,36,  $R^2$  0,00%,  $p=0,696$ ), но обнаружила значительный разброс истинного эффекта ( $Q_{res} = 65,44$ ,  $p<0,0001$ ). (рисунок 52).



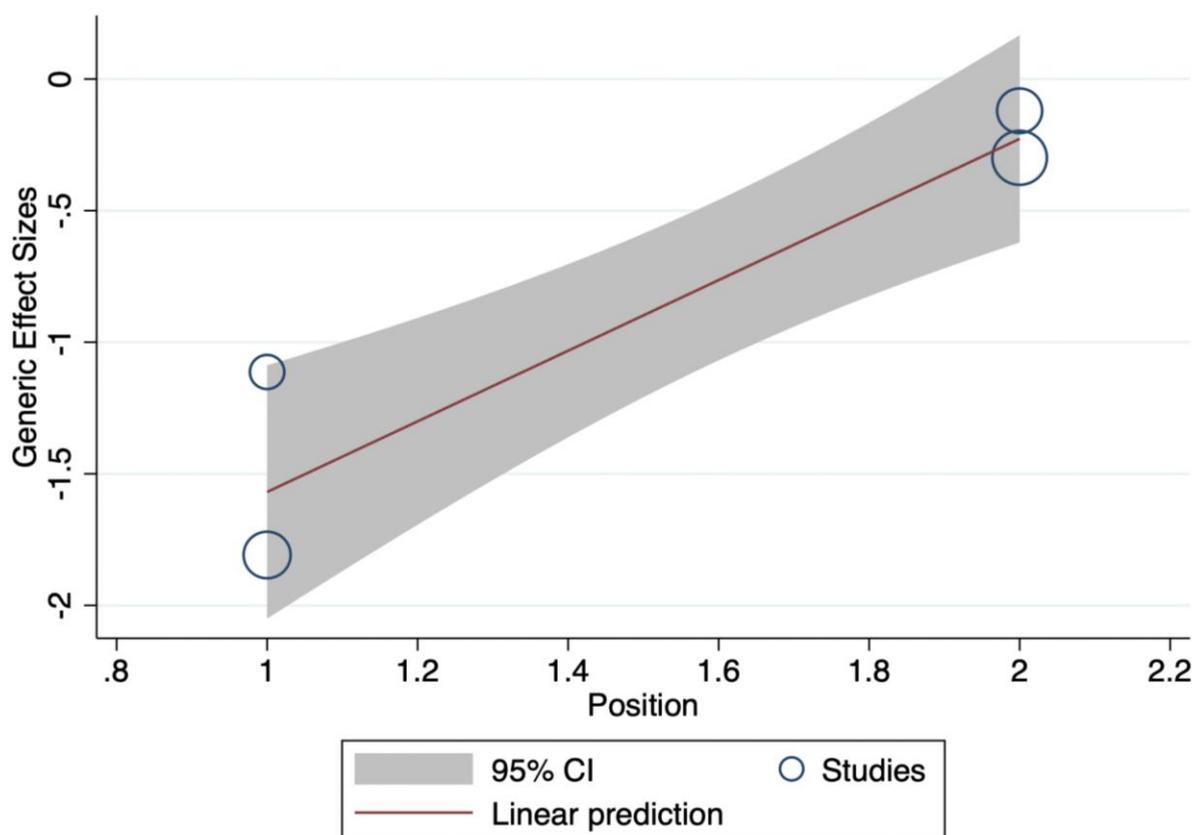
CI - доверительный интервал

Рисунок 52- Взаимосвязь между  $S_{d_{\text{дуп}}}$  и положением тела во время операции в РКИ, где сравнивались LPEEP и MPEEP

Примечания

- 1 Данные представлены в виде величины эффекта (Cohen's d) и 95% доверительных интервалов.
- 2 Каждый пузырек представляет одно рандомизированное контролируемое исследование.
- 3 Размер круга представляет собой размер выборки в исследовании.
- 4 1- Тренделенбург, 2- обратный Тренделенбург.

Метарегрессия для определения влияния положения тела во время операции на  $S_{d_{\text{дуп}}}$  выявила значительное снижение  $S_{d_{\text{дуп}}}$  у пациентов в положении Тренделенбурга в РКИ LPEEP против HPEEP (коэффициент регрессии 1,34,  $R^2=100,00\%$ ,  $p < 0,0001$ ), нулевая гипотеза об отсутствии остаточной гетерогенности не была отвергнута ( $Q_{\text{res}} = 2,00$ ,  $p=0,367$ ) (рисунок 53).



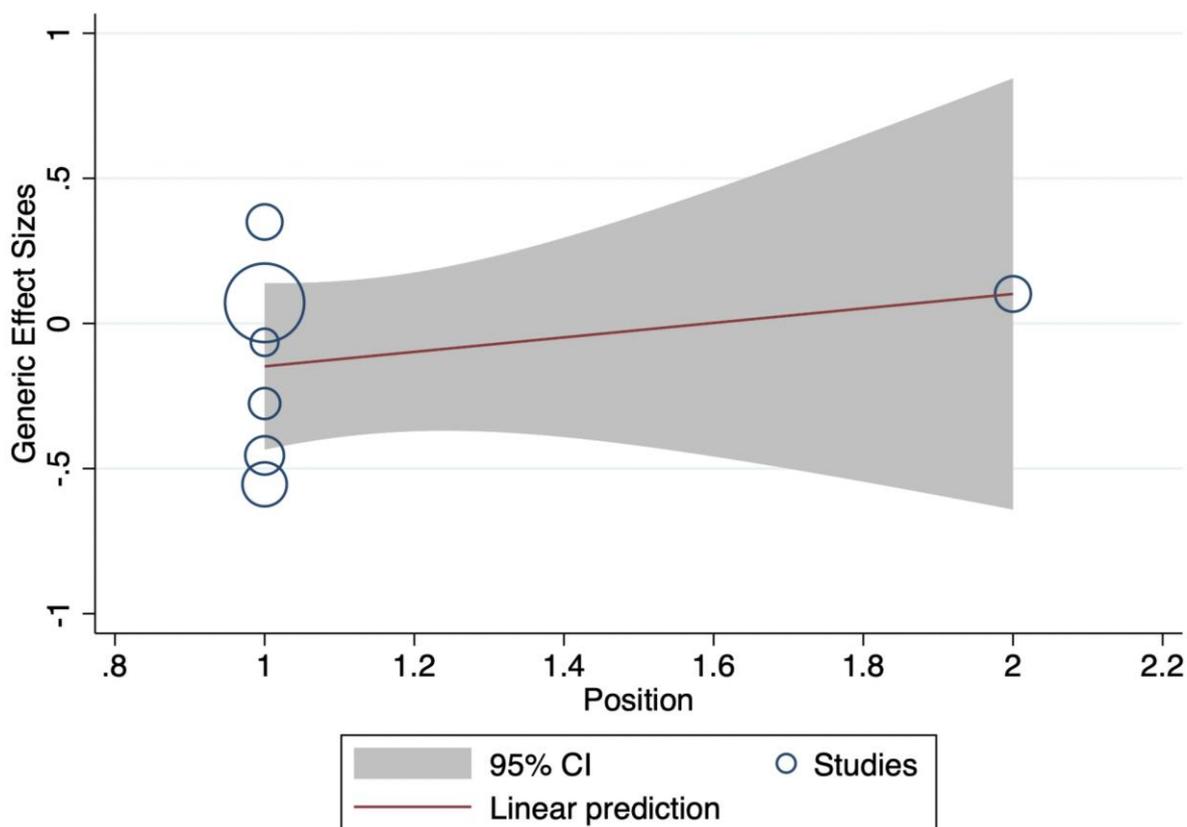
CI - доверительный интервал

Рисунок 53- Взаимосвязь между Сdун и положением тела во время операции в РКИ, где сравнивались LPEEP и HPEEP

Примечания

- 1 Данные представлены в виде величины эффекта (Cohen's d) и 95% доверительных интервалов.
- 2 Каждый пузырек представляет одно рандомизированное контролируемое исследование.
- 3 Размер круга представляет собой размер выборки в исследовании.
- 4 1- Тренделенбург, 2- обратный Тренделенбург.

Метарегрессия для определения влияния положения тела во время операции на АДср не выявила значимых изменений АДср в РКИ LPEEP против MPEEP (коэффициент регрессии 0,25, R2 0,00%, p=0,539), но обнаружила значительный разброс истинного эффекта ( $Q_{res} = 10,48$ , p=0,062) (рисунок 54).



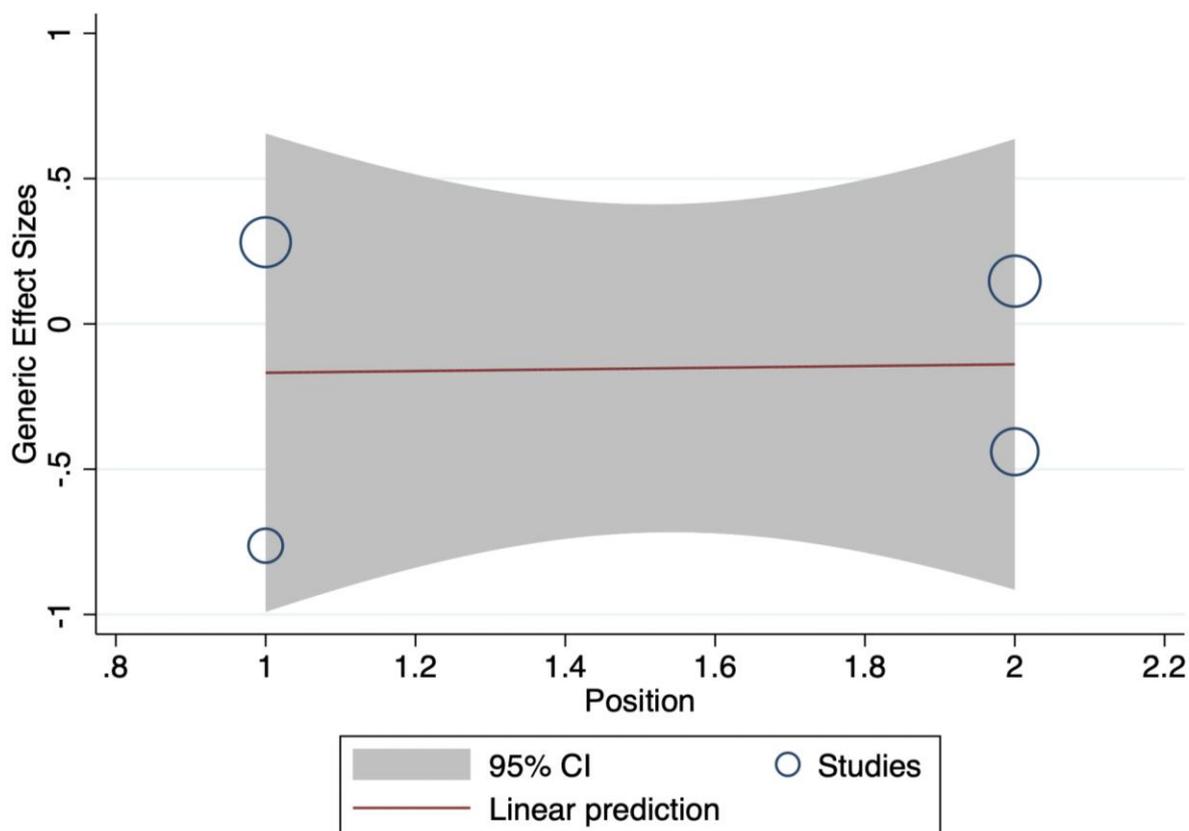
CI - доверительный интервал

Рисунок 54- Взаимосвязь между АДср и положением тела во время операции в РКИ, где сравнивались ЛРЕЕР и МРЕЕР

Примечания

- 1 Данные представлены в виде величины эффекта (Cohen's d) и 95% доверительных интервалов.
- 2 Каждый пузырек представляет одно рандомизированное контролируемое исследование.
- 3 Размер круга представляет собой размер выборки в исследовании.
- 4 1- Тренделенбург, 2- обратный Тренделенбург.

Метарегрессия для определения влияния положения тела во время операции на АДср не выявила значимых изменений АДср в РКИ МРЕЕР по сравнению с РКИ НРЕЕР (коэффициент регрессии 0,29, R<sup>2</sup> 0,00%, p=0,960), но обнаружила значительный разброс истинного эффекта (Q<sub>res</sub> = 6,01, p=0,049) (рисунок 55).



CI - доверительный интервал

Рисунок 55- Взаимосвязь между АДср и положением тела во время операции в РКИ, где сравнивались МРЕЕР и НРЕЕР

Примечания

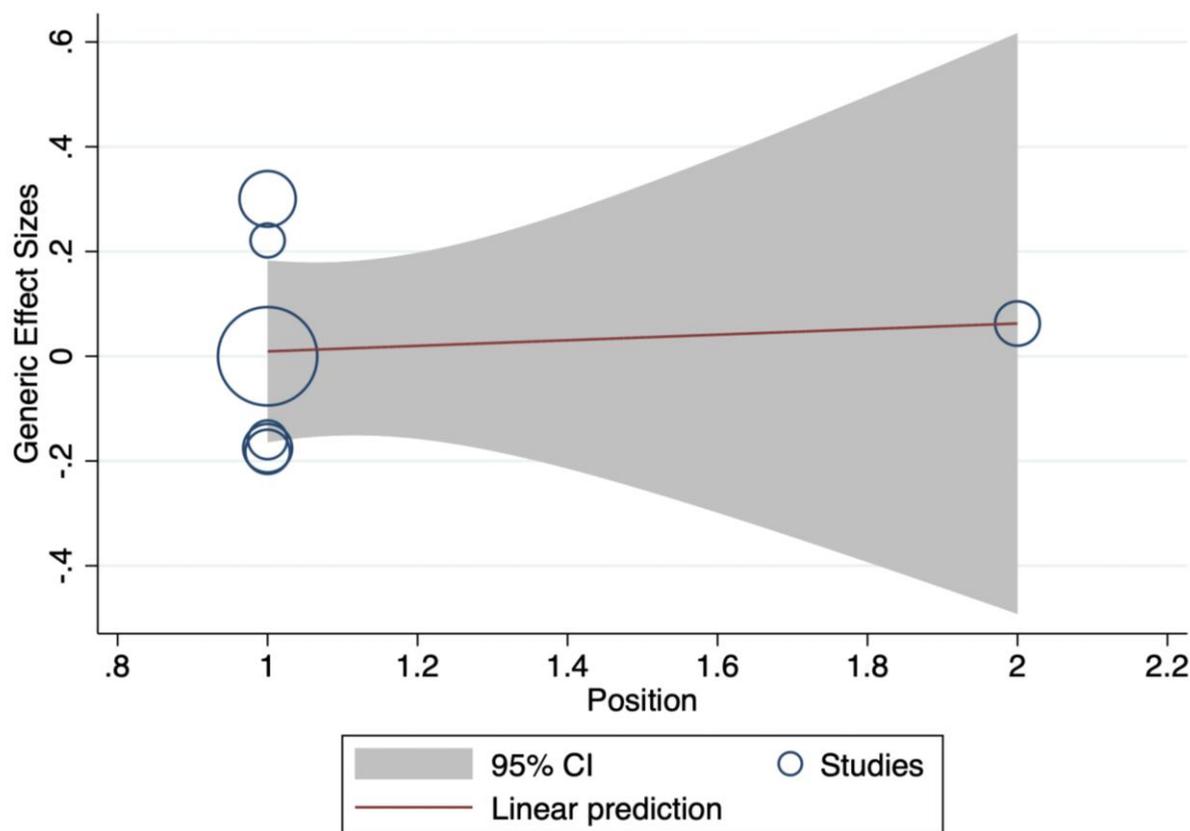
1 Данные представлены в виде величины эффекта (Cohen's d) и 95% доверительных интервалов.

2 Каждый пузырек представляет одно рандомизированное контролируемое исследование.

3 Размер круга представляет собой размер выборки в исследовании.

4 1- Тренделенбург, 2- обратный Тренделенбург.

Метарегрессия для определения влияния положения тела во время операции на ЧСС не выявила значимых изменений ЧСС в РКИ ЛРЕЕР против МРЕЕР (коэффициент регрессии 0,53, R<sup>2</sup> 53,59%, p=0,857), нулевая гипотеза об отсутствии остаточной гетерогенности не была отвергнута (Q<sub>res</sub> = 3,26, p=0,661) (рисунок 56).



CI - доверительный интервал

Рисунок 56- Взаимосвязь между ЧСС и положением тела во время операции в РКИ, где сравнивались LPEEP и MPEEP

Примечания

- 1 Данные представлены в виде величины эффекта (Cohen's d) и 95% доверительных интервалов.
- 2 Каждый пузырек представляет одно рандомизированное контролируемое исследование.
- 3 Размер круга представляет собой размер выборки в исследовании.
- 4 1- Тренделенбург, 2- обратный Тренделенбург.

Таким образом, у пациентов без ожирения высокий уровень РЕЕР и индивидуализированный подход к его настройке во время пневмоперитонеума способствуют улучшению оксигенации и увеличению податливости респираторной системы, не вызывая клинически значимых изменений среднего артериального давления и частоты сердечных сокращений. Умеренный уровень РЕЕР может быть недостаточным для достижения этих эффектов, тогда как низкий уровень РЕЕР повышает риск гипоксемии и снижает податливость респираторной системы.

## **3.2 Результаты систематического обзора и мета-анализа у пациентов с ожирением в положении обратного Тренделенбурга**

### **3.2.1 Характеристики исследований**

Всего было найдено 38 РКИ, опубликованных с января 2000 года по декабрь 2023 года, из которых только 8 исследований соответствовали критериям включения и были проанализированы для данного мета-анализа. В эти исследования были включены 425 пациентов с ожирением, перенесших лапароскопические операции в обратном положении Тренделенбурга под общей анестезией и вентиляцией с управляемым объемом с разными уровнями РЕЕР, в трех из них использовались рекрутмент-маневр. В четырех исследованиях использовались индивидуальные настройки РЕЕР в соответствии с  $C_{dyn}$ . Эти исследования были направлены на оценку влияния различных стратегий РЕЕР на оксигенацию (которую оценивали по  $PaO_2/FiO_2$  во всех исследованиях, кроме Stankiewicz-Rudnicki - они использовали  $SpO_2$ ) [146], статическую податливость респираторной системы ( $C_{stat}$  и/или  $DP$ ) или динамическую податливость респираторной системы, гемодинамику ( $ЧСС$  и  $АДср$ ), а также послеоперационные легочные осложнения. Типы вмешательства включали лапароскопическую бариатрическую хирургию (желудочное шунтирование или рукавная резекция желудка) у большинства пациентов. В таблице 1 представлены исходные параметры этих исследований [24–26, 146–150]. Исследование Elokda SA и Farag HM [151] было исключено из мета-анализа из-за отсутствия статистически значимых данных.

### **3.2.2 Качество доказательств и риск предвзятости**

Шесть из включенных исследований имели низкий риск предвзятости публикаций [24, 147, 25, 26, 148, 150], а в двух исследованиях [146, 149] имелись некоторые сомнения в отношении генерации случайных последовательностей (рисунок 57) [174]. Ввиду полноты данных по исходам риски систематической ошибки выбывания также оценивались как низкие. В трех исследованиях не была предоставлена информация о сокрытии порядка распределения [25, 26, 149]. В пяти исследованиях отсутствовала подробная

информация об ослеплении участников и персонала [25, 146, 148-150], а в одном исследовании был отмечен высокий риск предвзятого отношения к результатам [119]. В двух исследованиях не сообщалось об ослеплении при оценке результатов [149, 150], а в одном исследовании был отмечен высокий риск систематической ошибки при измерении исходов [146]. В связи с практически полным объемом данных об исходах риск предвзятости отсева был оценен как низкий. Одно исследование продемонстрировало повышенный риск избирательного представления данных [26], а три исследования вызвали некоторые опасения [146, 148, 150].

Таблица 2 - Характеристика исследований

Исследование	Дизайн	Вид вмешательства	Положение на операционном столе	N общее	TV (мл/кг)	PEEP (смH <sub>2</sub> O)	RM	Средний возраст (лет)	ВМI (кг/м <sup>2</sup> )	n	ASA	Стратегия классификации	Влияние на гемодинамику	RM	ПОЛО (включая гипоксемию SpO <sub>2</sub> <90%)
Whalen FX et al. (2006)	Одноцентровое	Лапароскопические барьрические операции Roux-en-Y	RT	20	8	4	no	38±11	53±11	10	II-III	LPEEP	-	После ПНП PEEP увеличивался поэтапно в течение 2 минут — до 10 см H <sub>2</sub> O (3 вдоха), до 15 см H <sub>2</sub> O (3 вдоха), до 20 см H <sub>2</sub> O (10 вдохов), пока PIP не достигал 50 см H <sub>2</sub> O. RM повторялись, если PaO <sub>2</sub> показывал тенденцию к увеличению после первого RM, и проводилась серия из до 4 последовательных RM.	2 (1 — дыхательная недостаточность, 1 — ателектаз, требующий бронхоскопии).
					8	12	yes	44±9	48±6	10	HPEEP		3 (1 — тромбозомалия легочной артерии, 2 — дыхательная недостаточность).		
Stanekiewicz-Rudnicki M et al. (2016)	Одноцентровое	Лапароскопическое наложение желудочного бандажа	RT	49	8	0	no	38 (32,5–43,5)	42,8 (40,8–46,9)	24		LPEEP	-	Перед началом ИВЛ был выполнен RM (2 устойчивых вдоха по 10 секунд, каждая с PIP 40 см H <sub>2</sub> O).	
					8	10	yes	40 (31–47)	41,7 (38,8–46,8)	25	HPEEP		42% имели осложнения со стороны АД, 20% имели брадикардию.		
Nestler C et al. (2017)	Одноцентровое	Лапароскопическая хирургия	RT	50	8	5	no	46,2 (19–63)	53,8 (8,2)	25	I-III	MPEEP		PIP 50 см H <sub>2</sub> O, PEEP 30 см H <sub>2</sub> O, частота дыхания 6 вдохов в минуту, в течение 10 циклов.	0
					8	EIT	yes	44,9 (23–62)	48,3 (7,1)	25	PREEP		40% имели осложнения со стороны АД, 28% имели брадикардию.	2 (8%) — пневмония или необходимость в инвазивной или неинвазивной вентиляции при острой дыхательной недостаточности.	
Wei K et al. (2018)	Одноцентровое	Лапароскопическая sleeve-гастрэктомия	RT	34	8	0	no	37 (19–57)	45±6	12	II-III	LPEEP		После ПНП и повторимый каждые 30 минут: постепенное увеличение PEEP — до 5 см H <sub>2</sub> O, до 10 см H <sub>2</sub> O и затем до 15 см H <sub>2</sub> O с 3 вдохами на каждом уровне. Если PIP > 40 см H <sub>2</sub> O, следующий уровень PEEP не увеличивался. Если АД <sub>ср</sub> уменьшался более чем на 25% от исходного значения, RM останавливался.	1 (8%) — 1 пациент с послеоперационной дыхательной недостаточностью, требующий кислородной терапии.
					8	0	yes	35 (18–46)	48±8	11	LPEEP			0	
					8	8	yes	39 (21–50)	43±6	11	MPEEP			0	
Van Hecke D et al. (2019)	Одноцентровое	Лапароскопическая барьрическая хирургия	RT	100	8	10	yes	40 (27–47)	42 (39–45)	50	II-III	HPEEP	-	RM применялись всякий раз, когда SpO <sub>2</sub> < 95%, согласно протоколу, описанному Whalen et al. (2006).	1,3% — время гипоксемии.
					8	Сbyp guided	no	42 (31–48)	42 (40–45)	50	PREEP			2,1%	
Elshazly M et al. (2020)	Одноцентровое	Лапароскопическая барьрическая хирургия	RT	40	6	4	no	35,6 (7,80)	43,85 (3,76)	20	II	LPEEP		У 1 одного пациента из контрольной группы развились гипотензия	5 (25%) - гипоксия
					6	US-guided	no	37,00 (4,71)	43 (2,83)	20	PREEP			0	

Продолжение таблицы 2

Simon P et al. (2021)	Одноцентровое	73 – желудочный шунт, 16 – sleeve-гастрэктомия, 1 – операция при раке прямой кишки.	RT	90	7-8	EIT	yes	44,9 ± 10,3	48,2 ± 7,0	25	ГРЕЕР	Гипотензия у 10 пациентов (40%), брадикардия у 7 пациентов (28%)	I:E 1:1; PIP 50 см H <sub>2</sub> O; РЕЕР 30 см H <sub>2</sub> O; ЧДД 6 вдохов в минуту.	2 (8%)
												Гипотензия у 7 пациентов (33%), брадикардия у 10 пациентов (48%)	НРЕЕР увеличение ДО на 4 мл/кг предсказанной массы тела до тех пор, пока P <sub>plateau</sub> не достигнет 40 см H <sub>2</sub> O, затем 3 вдоха при поддержании P <sub>plateau</sub> в пределах 40-50 см H <sub>2</sub> O.	1 (5%)
Li Xiang et al. (2023)	Одноцентровое	Лапароскопическая бариятрическая хирургия	RT	40	8	8	yes	46,5 ± 14,1	51,0 ± 9,5	44	МРЕЕР	Гипотензия у 22 пациентов (50%), брадикардия у 11 пациентов (25%).	LPEER	2 (5%)
												Гипотензия у 8 пациентов (40%) во время RM	МРЕЕР	Режим вентиляции PС, с поэтапным увеличением РЕЕР с 10 до 25 см H <sub>2</sub> O каждые 30 секунд на 5 см H <sub>2</sub> O и давлением вождения 15 см H <sub>2</sub> O.
					8	Сфун guided	yes	28±7	41,9 ± 5,6	20	РЕЕР	6 (30)	20 %	
<p>Примечание: ASA, физический статус Американского общества анестезиологов; VMi, индекс массы тела; EIT, электроимпедансная томография; ГРЕЕР, индивидуализированная группа положительного давления в конце выдоха; НРЕЕР, группа умеренного положительного давления в конце выдоха; МРЕЕР, группа высокого положительного давления в конце выдоха; РЕЕР, положительное давление в конце выдоха; P<sub>es</sub>, давление в пищеводе; P<sub>aw</sub>, давление в трахеальном объеме; T, положение Тренделенбурга; RT, обратное положение Тренделенбурга</p>														

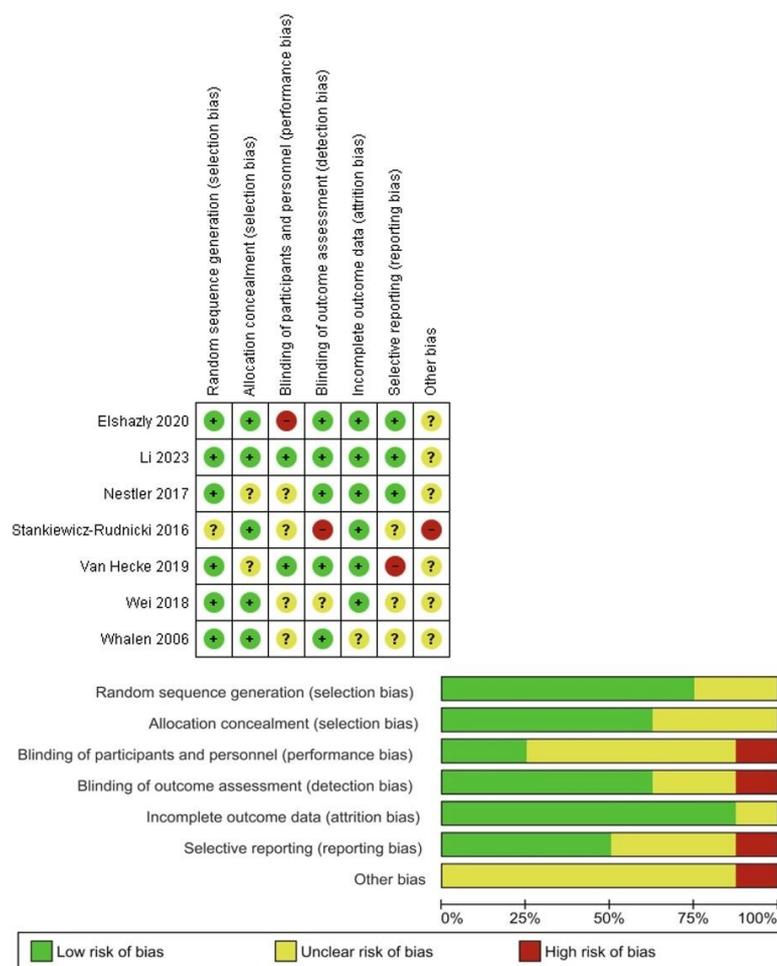


Рисунок 57 - Кохрановский инструмент оценки риска предвзятости

### 3.2.3 Оксигенация

Все исследования использовали индекс  $PaO_2/FiO_2$  в качестве метода оценки оксигенации, за исключением исследования Stankiewicz-Rudnicki et al., где авторы использовали только измерение  $SpO_2$ . Мета-анализ 5 исследований, сравнивающих влияние ЛРЕЕР против НРЕЕР ( $n=200$ ) на  $PaO_2/FiO_2$ , показал увеличение  $PaO_2/FiO_2$  в каждом конкретном исследовании в группе НРЕЕР и общее увеличение эффекта (+129,93 (+75,20; +184,65) мм рт. ст.,  $p<0,0001$ ), но вариабельность истинного эффекта также была очевидна ( $Chi^2$  34,92,  $p<0,0001$ ). Распределение величины истинного эффекта было широким ( $Tau^2 = 3334,08$  и  $I^2$  89%), что свидетельствует о высокой реальной вариабельности истинного эффекта повышения  $PaO_2/FiO_2$  в группе НРЕЕР (рисунок 58а) [174]. Оценка прогностического интервала истинного эффекта показала широкое распределение (рисунок 59). Точность была низкой, а риск предвзятости

публикации - высоким (рисунок 60). Аналогичная картина наблюдалась в 3 исследованиях, сравнивавших iPEEP с LPEEP (n=159), поскольку в исследованиях iPEEP фактически использовали HPEEP. В группе iPEEP PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> было выше, чем в группе LPEEP (+130,23 (+57,18; +203,27) мм рт. ст., p=0,0005), также PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> было выше в каждом отдельном исследовании с высокой вариабельностью истинного эффекта (Chi<sup>2</sup> 26,95, p<0,0001), широким распределением истинного размера эффекта (Tau<sup>2</sup> = 3828,72 и I<sup>2</sup> 93%) (рисунок 58b) [174] и широким прогностическим интервалом эффекта (рисунок 61). Точность была низкой, а предвзятости публикаций - высоким (рисунок 62). В двух исследованиях сравнение HPEEP и iPEEP не выявило разницы в PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (+21,99 (-105,69; +149,67) мм рт. ст., p=0,74), но мета-анализ показал вариабельность истинного размера эффекта (Chi<sup>2</sup> 11,97, p=0,0005) с очень высокой неоднородностью истинного эффекта (Tau<sup>2</sup> = 7779,79, I<sup>2</sup> 92%) (рисунок 58c) [174], и широким прогностическим интервалом (рисунок 63). Точность и риск предвзятости публикаций представлены на графике (рисунок 64). Только в одном исследовании [150], включавшем 36 пациентов в двух группах, сравнивавших LPEEP (нулевой PEEP) (отдельно или с рекрутмент-маневром) и умеренный PEEP, не было выявлено разницы в PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (p=0,13), вариация истинного эффекта была незначительной (Chi<sup>2</sup> 2,01, p= 0,16) (рисунок 58d) [174]. Сделать выводы по прогностическому интервалу является сложным, поскольку в исследование были включены только два исследования (рисунки 65). Точность и риск предвзятости публикаций были низкими и представлены на графике (рисунок 66).

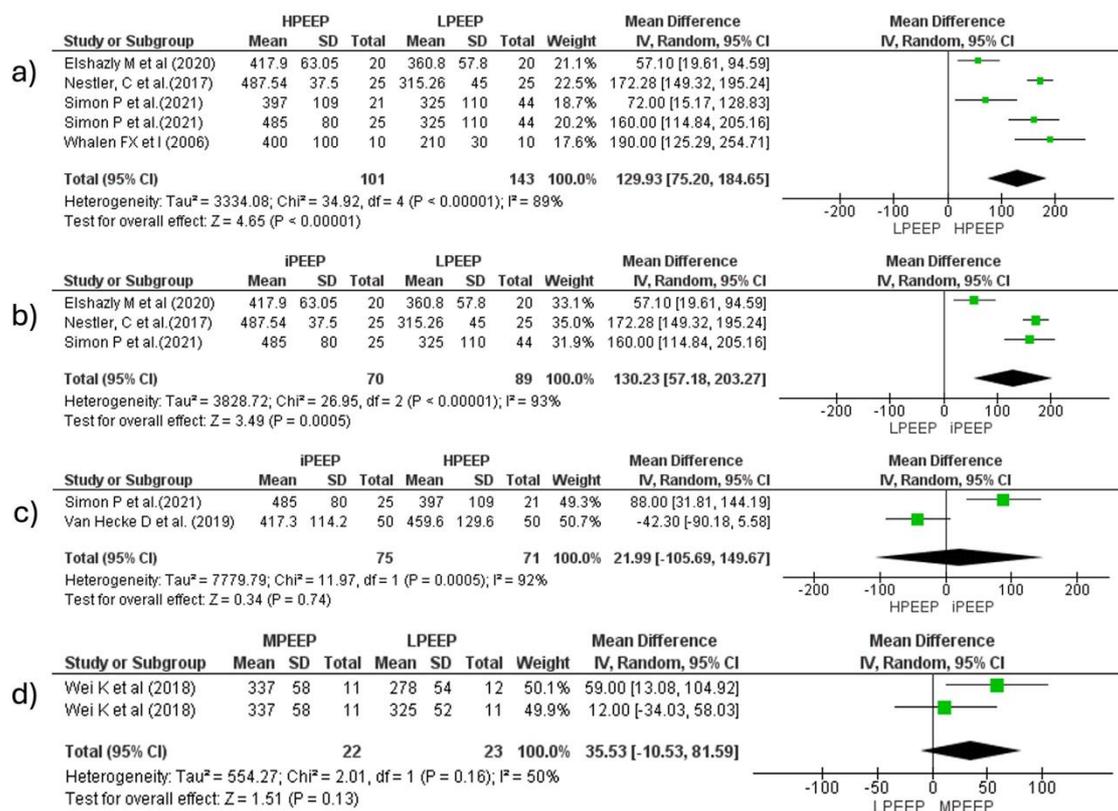
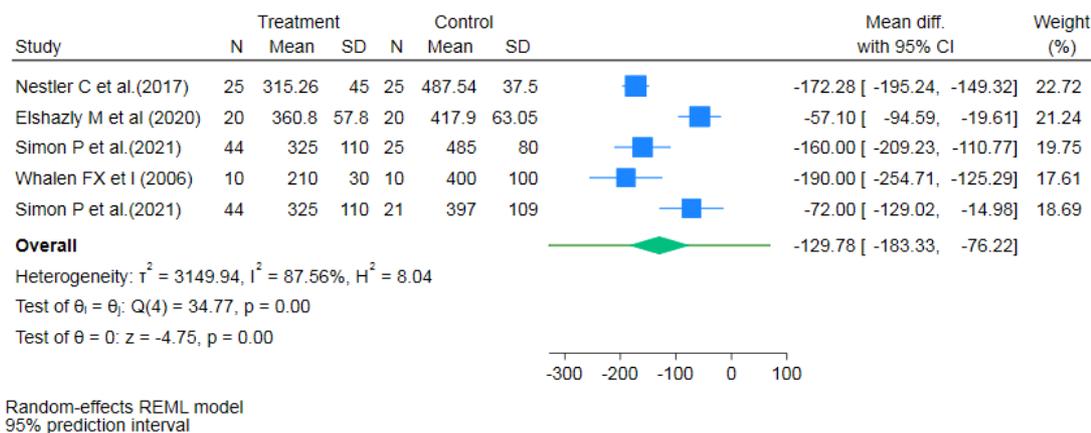


Рисунок 58 - Форрест-график для PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> при сравнении пациентов в различных группах по стратегии РЕЕР: а) НРЕЕР против ЛРЕЕР; б) iРЕЕР против ЛРЕЕР; в) iРЕЕР против НРЕЕР; д) МРЕЕР против ЛРЕЕР



CI- доверительный интервал; SD- стандартное отклонение; I<sup>2</sup>- отношение избыточной дисперсии к общей дисперсии

Рисунок 59 - Форест-график для оценки прогностического интервала истинного эффекта на PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> для НРЕЕР против ЛРЕЕР

Примечания:

1 Данные представлены в виде стандартизированной средней разницы и 95% доверительных интервалов и 95% прогностических интервалов.

2 Ромб символизирует суммарную оценку, которая представляет собой совокупный размер эффекта всех включенных исследований. Она дает общую оценку разницы в показателях PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> между низким РЕЕР и высоким РЕЕР.

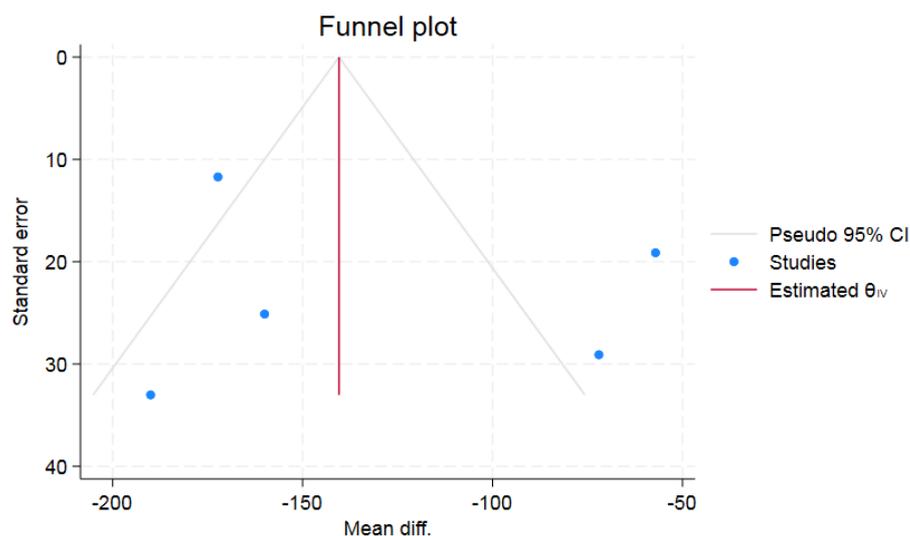


Рисунок 60 - Воронкообразная диаграмма предвзятости публикаций в отношении  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  для НРЕЕР против ЛРЕЕР

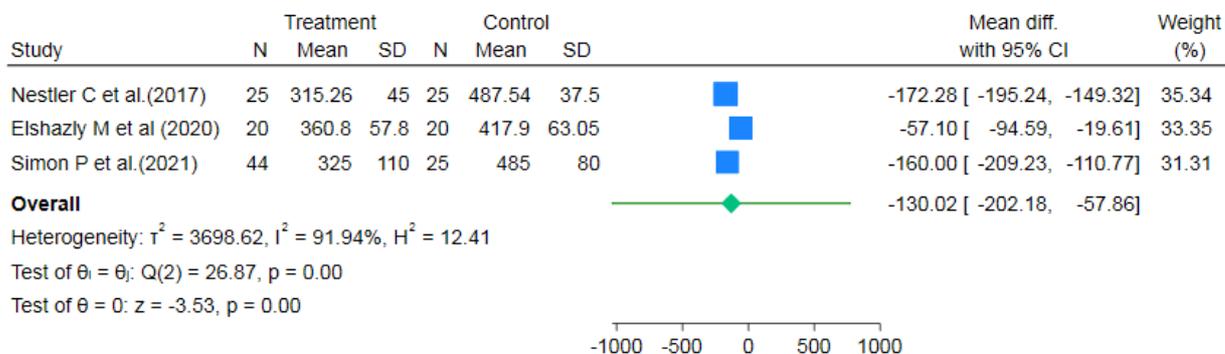
**Примечания**

1 Воронкообразная диаграмма величины эффекта и стандартной ошибки величины эффекта в  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  для ЛРЕЕР по сравнению с НРЕЕР.

2 Треугольные линии по обе стороны от суммарной оценки представляют собой показатели точности, такие как псевдо 95 % доверительные интервалы.

3 Средняя сплошная линия указывает на общий эффект мета-анализа.

4 Каждая точка представляет собой отдельное исследование.



Random-effects REML model  
95% prediction interval

CI- доверительный интервал; SD- стандартное отклонение;  $I^2$ - отношение избыточной дисперсии к общей дисперсии

Рисунок 61- Форест-график для оценки прогностического интервала истинного эффекта на  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  для ЛРЕЕР против iРЕЕР

**Примечания**

1 Данные представлены в виде стандартизированной средней разницы и 95% доверительных интервалов и 95% прогностических интервалов.

2 Ромб символизирует суммарную оценку, которая представляет собой совокупный размер эффекта всех включенных исследований. Она дает общую оценку разницы в показателях  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  между низким РЕЕР и индивидуальным РЕЕР.

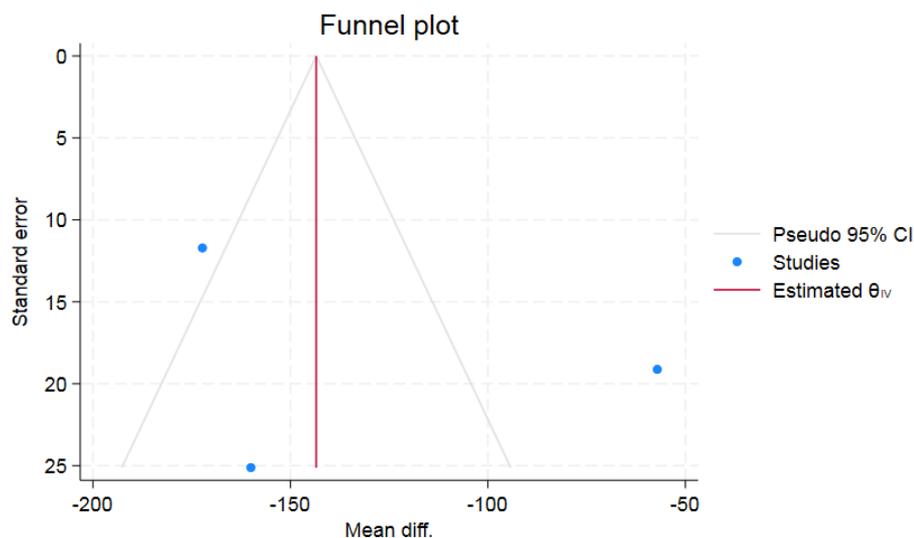
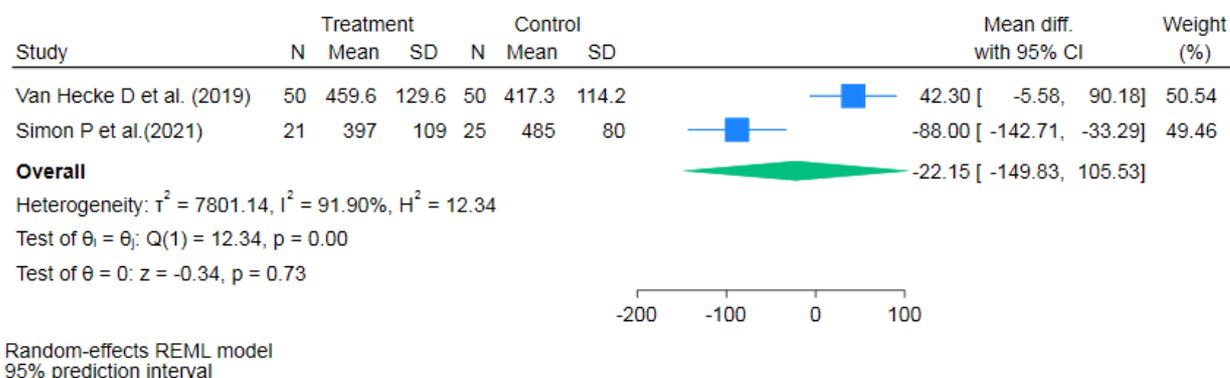


Рисунок 62 - Воронкообразная диаграмма предвзятости публикаций в отношении РаО<sub>2</sub>/ФиО<sub>2</sub> для LPEEP против iPEEP

**Примечания**

- 1 Воронкообразная диаграмма величины эффекта и стандартной ошибки величины эффекта в РаО<sub>2</sub>/ФиО<sub>2</sub> для LPEEP по сравнению с iPEEP.
- 2 Треугольные линии по обе стороны от суммарной оценки представляют собой показатели точности, такие как псевдо 95 % доверительные интервалы.
- 3 Средняя сплошная линия указывает на общий эффект мета-анализа.
- 4 Каждая точка представляет собой отдельное исследование.



CI- доверительный интервал; SD- стандартное отклонение; I<sup>2</sup>- отношение избыточной дисперсии к общей дисперсии

Рисунок 63 - Форест-график для оценки прогностического интервала истинного эффекта на РаО<sub>2</sub>/ФиО<sub>2</sub> для HPEEP против iPEEP

**Примечания**

- 1 Данные представлены в виде стандартизированной средней разницы и 95% доверительных интервалов и 95% прогностических интервалов.
- 2 Ромб символизирует суммарную оценку, которая представляет собой совокупный размер эффекта всех включенных исследований. Она дает общую оценку разницы в показателях РаО<sub>2</sub>/ФиО<sub>2</sub> между высоким РЕЕР и индивидуальным РЕЕР.

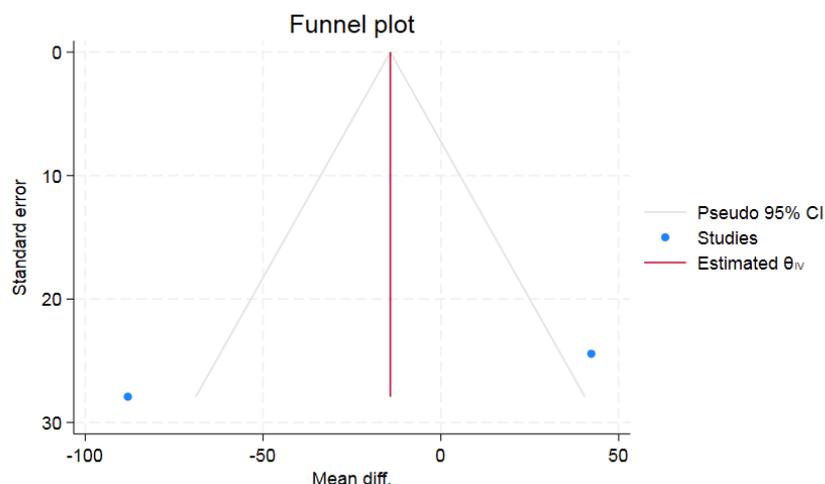
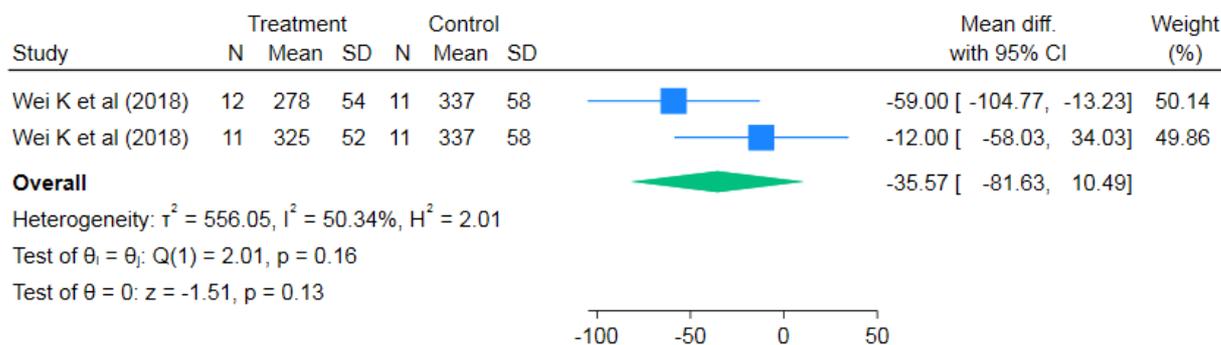


Рисунок 64 - Воронкообразная диаграмма предвзятости публикаций в отношении  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  для НРЕЕР против iРЕЕР

**Примечания**

- 1 Воронкообразная диаграмма величины эффекта и стандартной ошибки величины эффекта в  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  для НРЕЕР по сравнению с iРЕЕР.
- 2 Треугольные линии по обе стороны от суммарной оценки представляют собой показатели точности, такие как псевдо 95 % доверительные интервалы.
- 3 Средняя сплошная линия указывает на общий эффект мета-анализа.
- 4 Каждая точка представляет собой отдельное исследование.



Random-effects REML model  
95% prediction interval

CI- доверительный интервал; SD- стандартное отклонение;  $I^2$ - отношение избыточной дисперсии к общей дисперсии

Рисунок 65 - Форест-график для оценки прогностического интервала истинного эффекта на  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  для LРЕЕР против MРЕЕР

**Примечания**

- 1 Данные представлены в виде стандартизированной средней разницы и 95% доверительных интервалов и 95% прогностических интервалов.
- 2 Ромб символизирует суммарную оценку, которая представляет собой совокупный размер эффекта всех включенных исследований. Она дает общую оценку разницы в показателях  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  между низким РЕЕР и умеренным РЕЕР.

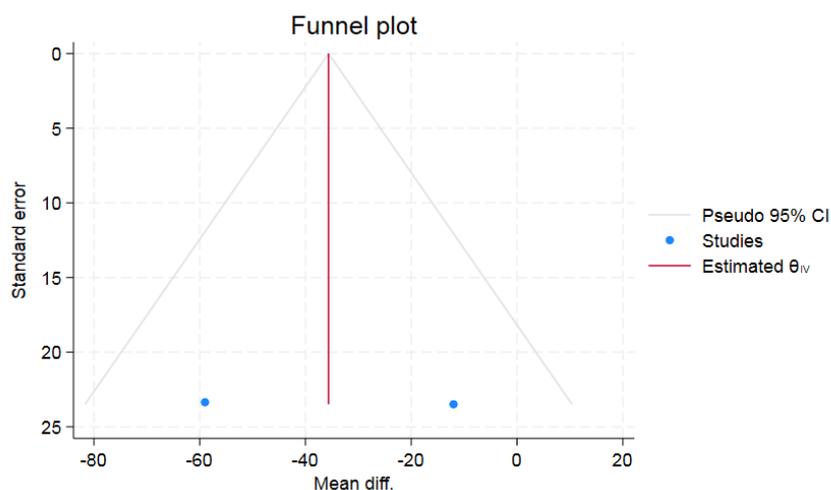


Рисунок 66 - Воронкообразная диаграмма предвзятости публикаций в отношении PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> для LPEEP против MPEEP

#### Примечания

1 Воронкообразная диаграмма величины эффекта и стандартной ошибки величины эффекта в PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> для LPEEP по сравнению с MPEEP.

2 Треугольные линии по обе стороны от суммарной оценки представляют собой показатели точности, такие как псевдо 95 % доверительные интервалы.

3 Средняя сплошная линия указывает на общий эффект мета-анализа.

4 Каждая точка представляет собой отдельное исследование.

#### 3.2.4 Динамическая податливость респираторной системы

Мета-анализ 5 исследований, сравнивающих влияние LPEEP и HPEEP (n=90) на C<sub>дуп</sub>, показал значительное увеличение C<sub>дуп</sub> в группе HPEEP (+15,06 (5,47; +24,65) мл/мбар, p=0,002), но высокую вариабельность истинного эффекта (Chi<sup>2</sup> 93,16, p<0,0001). Распределение величины истинного эффекта было широким (Tau<sup>2</sup> = 113,75), а I<sup>2</sup> 96%, что может соответствовать высокой реальной доле вариабельности истинного эффекта (рисунок 67а) [174]. Прогностический интервал истинного эффекта был широким (рисунок 68), а риск предвзятости публикаций высоким (рисунок 69). Сравнение LPEEP и iPEEP в трех исследованиях (n=159) показало схожие результаты (рисунок 67b) [174]: увеличение C<sub>дуп</sub> в группе iPEEP (+22,46 (+8,56; +36,35) мл/мбар, p=0,002) при высокой вариабельности истинного эффекта (Chi<sup>2</sup> 53,92, p<0,0001), широком распределении истинного эффекта (Tau<sup>2</sup> = 144,52), высокой долей вариации истинного эффекта (I<sup>2</sup> 96%), широким прогностическим интервалом (рисунок 70) и высоким риском предвзятости публикации (рисунок 71). Мета-анализ еще двух исследований, в которых

сравнивались НРЕЕР и iРЕЕР (n=146), не выявил разницы в Cdyn (+12,92 (-5,01; +30,85) мл/мбар, p=0,16) (рисунок 67с) [174] при высокой вариабельности истинного эффекта ( $\text{Chi}^2$  24. 56, p<0,0001), широком распределении истинного эффекта ( $\text{Tau}^2=160,63$ ) с высокой долей вариации истинного эффекта ( $I^2$  96%), а также широким прогностическим интервалом (рисунок 72) и высоким риском предвзятости публикации (рисунок 73).

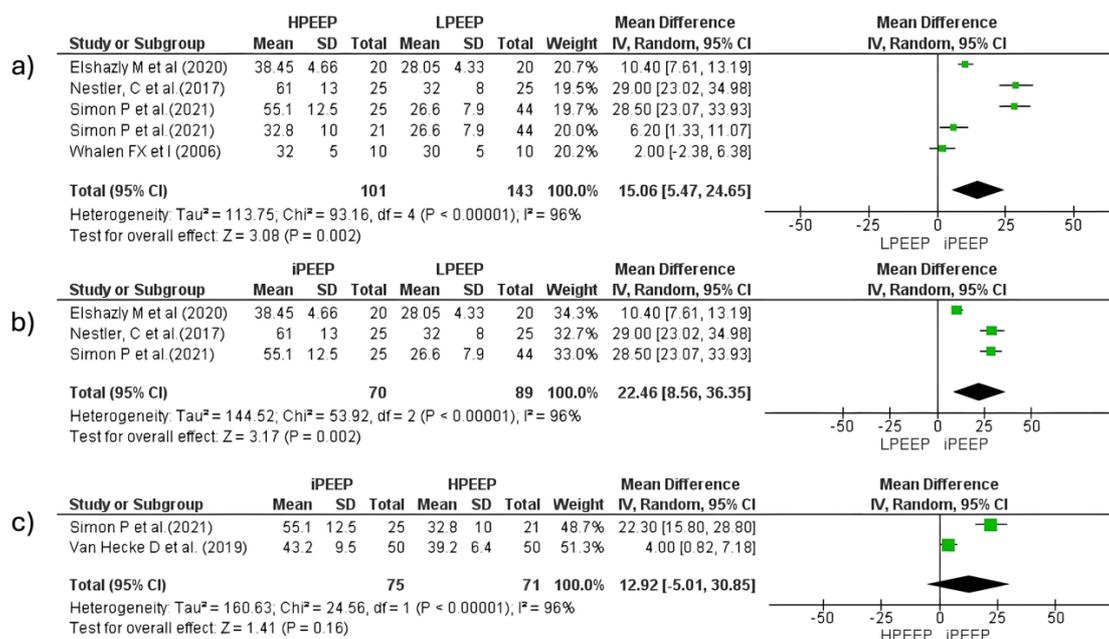
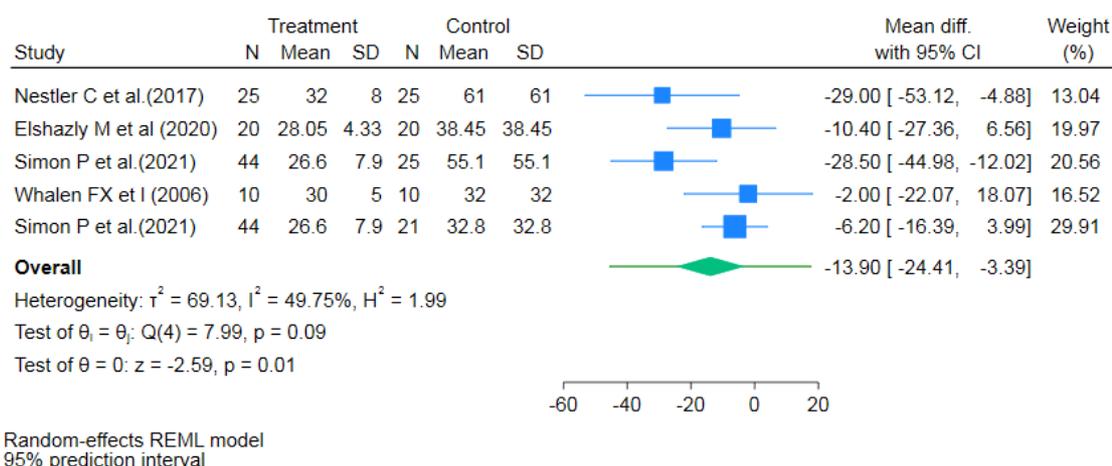


Рисунок 67 - Форест-график для Cdyn при сравнении различных групп стратегий РЕЕР: (а) НРЕЕР против LРЕЕР; (б) iРЕЕР против LРЕЕР; (с) iРЕЕР против НРЕЕР



CI- доверительный интервал; SD- стандартное отклонение;  $I^2$ - отношение избыточной дисперсии к общей дисперсии

Рисунок 68 - Форрест-график для оценки прогностического интервала истинного эффекта на  $S_{дун}$  для ЛРЕЕР и НРЕЕР

**Примечания**

1 Данные представлены в виде стандартизированного среднего различия и 95% доверительных интервалов, а также 95% предсказательных интервалов.

2 Ромб символизирует сводную оценку, которая представляет собой объединенный размер эффекта всех включенных исследований. Она предоставляет общую меру различий в исходах  $S_{дун}$  между группами с низким и высоким РЕЕР.

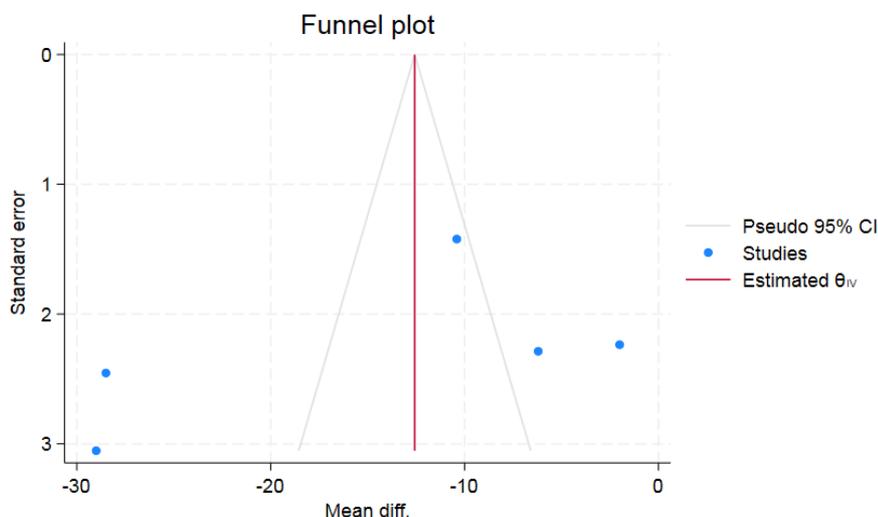


Рисунок 69 - Воронкообразная диаграмма предвзятости публикаций в отношении  $S_{дун}$  для ЛРЕЕР по сравнению с НРЕЕР

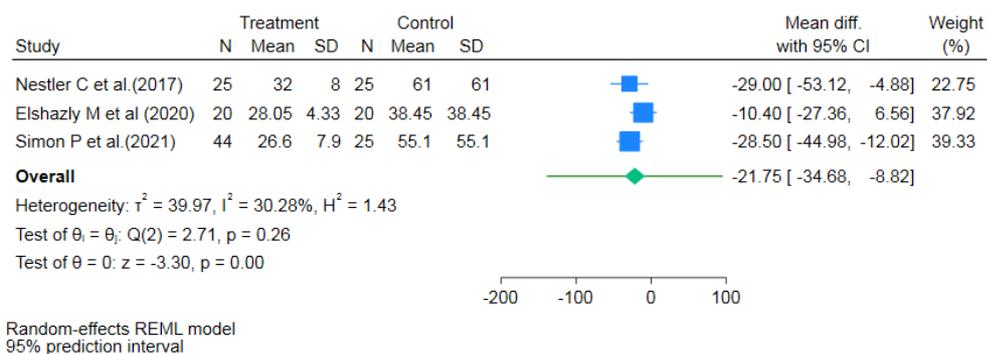
**Примечания**

1 Воронкообразный график размера эффекта и стандартной ошибки размера эффекта для  $S_{дун}$  при сравнении ЛРЕЕР и НРЕЕР.

2 Треугольные линии по обе стороны от сводной оценки представляют меры точности, такие как псевдо 95% доверительные интервалы.

3 Средняя сплошная линия указывает на общий эффект мета-анализа.

4 Каждая точка представляет отдельное исследование.



CI- доверительный интервал; SD- стандартное отклонение;  $I^2$ - отношение избыточной дисперсии к общей дисперсии

Рисунок 70 - Форрест-график для оценки прогностического интервала истинного эффекта на  $S_{дун}$  для LPEEP и iPEEP

Примечания

1 Данные представлены в виде стандартизованного среднего различия и 95% доверительных интервалов, а также 95% предсказательных интервалов.

2 Ромб символизирует сводную оценку, которая представляет собой объединенный размер эффекта всех включенных исследований. Она предоставляет общую меру различий в исходах  $S_{дун}$  между группами с низким и индивидуализированным PEEP.

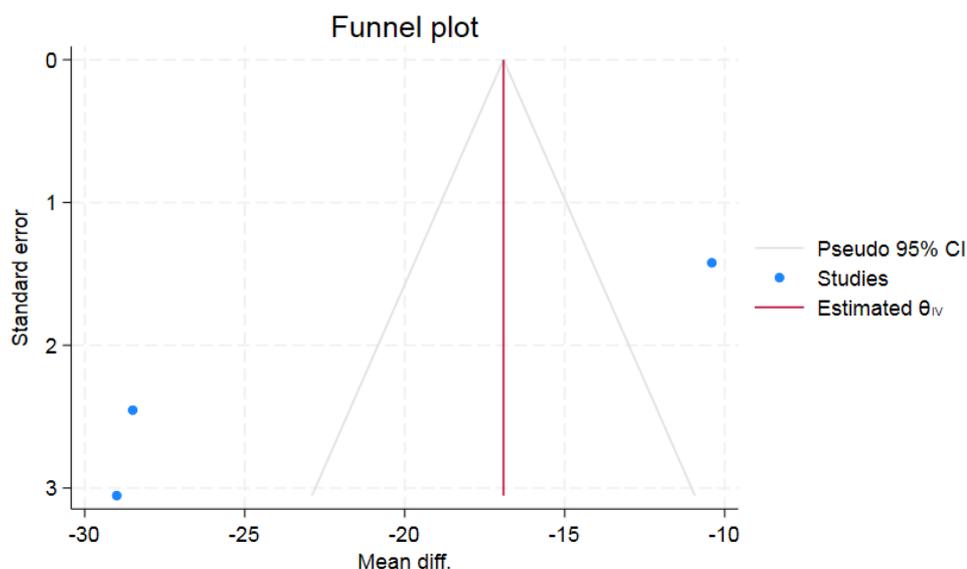


Рисунок 71 - Воронкообразная диаграмма предвзятости публикаций в отношении  $S_{дун}$  для LPEEP по сравнению с iPEEP

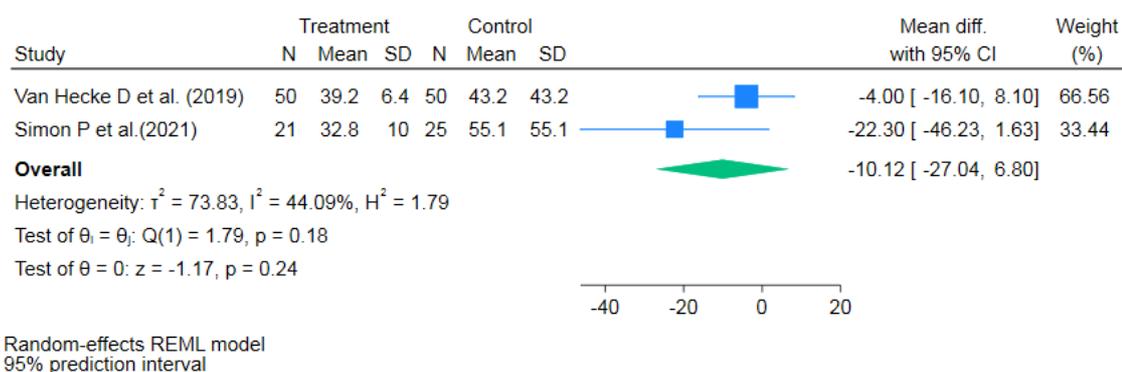
Примечания

1 Воронкообразный график размера эффекта и стандартной ошибки размера эффекта для  $S_{дун}$  при сравнении LPEEP и iPEEP.

2 Треугольные линии по обе стороны от сводной оценки представляют меры точности, такие как псевдо 95% доверительные интервалы.

3 Средняя сплошная линия указывает на общий эффект мета-анализа.

4 Каждая точка представляет отдельное исследование.



CI- доверительный интервал; SD- стандартное отклонение;  $I^2$ - отношение избыточной дисперсии к общей дисперсии

Рисунок 72 - Форрест-график для оценки прогностического интервала истинного эффекта на  $S_{dyn}$  для НРЕЕР и iРЕЕР

**Примечания**

1 Данные представлены в виде стандартизированного среднего различия и 95% доверительных интервалов, а также 95% предсказательных интервалов.

2 Ромб символизирует сводную оценку, которая представляет собой объединенный размер эффекта всех включенных исследований. Она предоставляет общую меру различий в исходах  $S_{dyn}$  между группами с высоким и индивидуализированным РЕЕР.

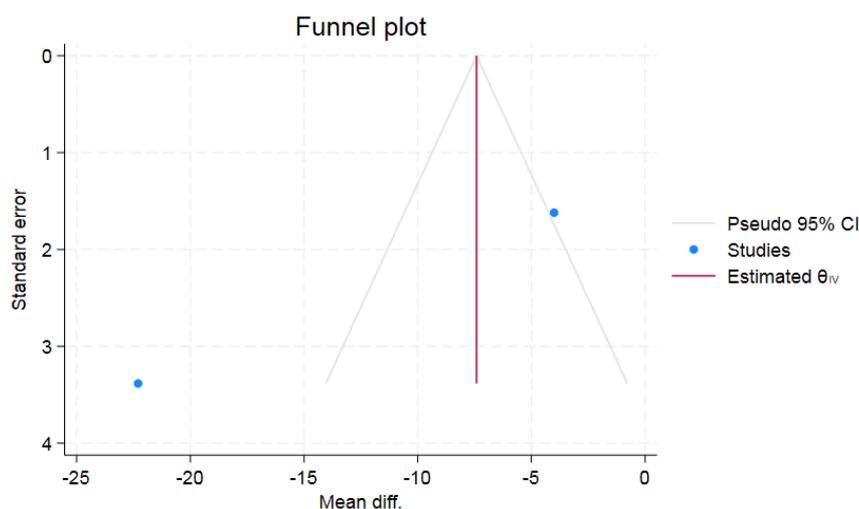


Рисунок 73 - Воронкообразная диаграмма предвзятости публикаций в отношении  $S_{dyn}$  для НРЕЕР по сравнению с iРЕЕР

**Примечания**

1 Воронкообразный график размера эффекта и стандартной ошибки размера эффекта для  $S_{dyn}$  при сравнении НРЕЕР и iРЕЕР.

2 Треугольные линии по обе стороны от сводной оценки представляют меры точности, такие как псевдо 95% доверительные интервалы.

3 Средняя сплошная линия указывает на общий эффект мета-анализа.

4 Каждая точка представляет отдельное исследование.

### 3.2.5 Движущее давление

Мета-анализ трех исследований ( $n=190$ ) выявил значительное снижение движущего давления в группе НРЕЕР по сравнению с ЛРЕЕР (-10,12(-13,17;-7,06),  $p<0,0001$ ) с высокой вариабельностью истинного эффекта ( $\text{Chi}^2$  23,53,  $p<0,0001$ ), но относительно узким распределением истинного эффекта ( $\text{Tau}^2=6,52$ ) и высокой реальной долей вариабельности истинного эффекта ( $I^2=92\%$ ) (рисунок 74а) [174], однако, прогностический интервал был широким (рисунок 75). Воронкообразная диаграмма исследований ЛРЕЕР против НРЕЕР выявила высокий риск предвзятости публикаций (рисунок 76). Мета-анализ исследований ЛРЕЕР против iРЕЕР ( $n=119$ ) выявил снижение движущего давления в группе iРЕЕР (-8,26 (-9,63; -6,89),  $p<0,0001$ ), но низкую вариабельность, узкое распределение истинного эффекта ( $\text{Chi}^2$  2,42,  $\text{Tau}^2=0,58$ ,  $p=0,12$ ) и высокую реальную долю вариабельности истинного эффекта ( $I^2=59\%$ ) (рисунок 74b) [174]. Исследования ЛРЕЕР против iРЕЕР имели узкий прогностический интервал для истинного эффекта (рисунок 77) и низкий риск предвзятости публикаций (рисунок 78). Мета-анализ одного РКИ с тремя группами не выявил значимого снижения движущего давления в группе МРЕЕР по сравнению с ЛРЕЕР (-3,12(-9,48; 3,25)  $p=0,34$ ) при высокой вариабельности истинного эффекта ( $\text{Chi}^2$  13,31,  $p=0,0003$ ), но относительно узком распределении истинного эффекта ( $\text{Tau}^2=19,54$ ), высокой реальной доле вариабельности истинного эффекта ( $I^2=92\%$ ) (рисунок 74c) [174]. Данные по прогностическому интервалу и воронкообразной диаграмме неубедительны (рисунки 79-80).

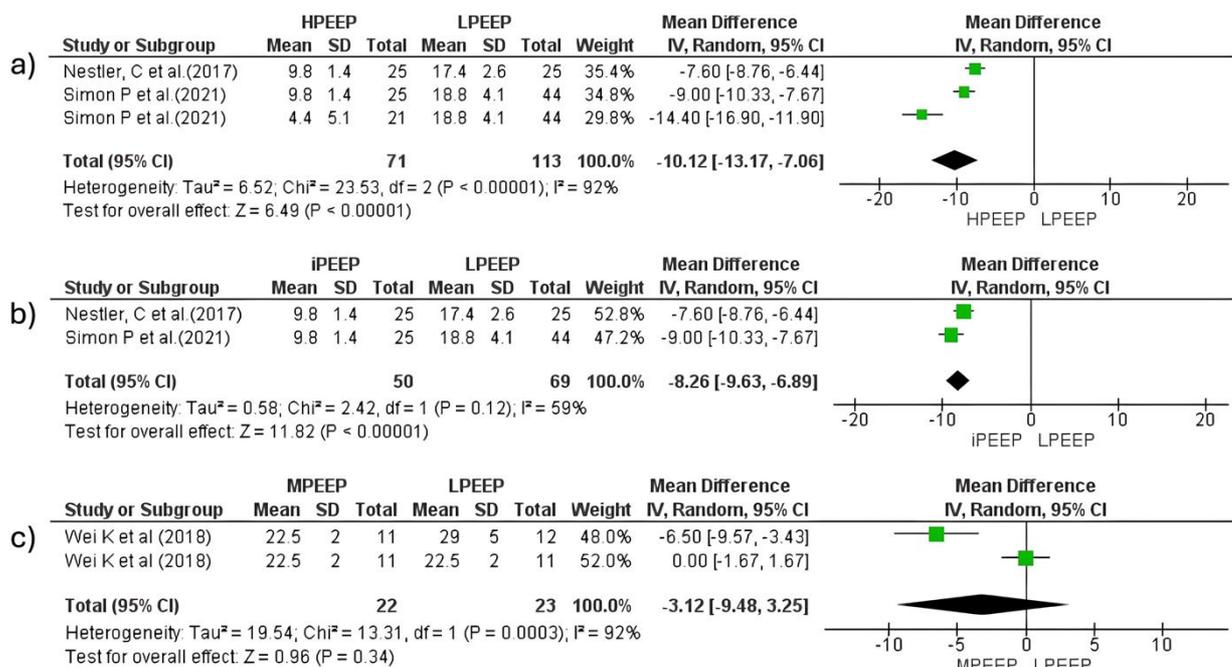
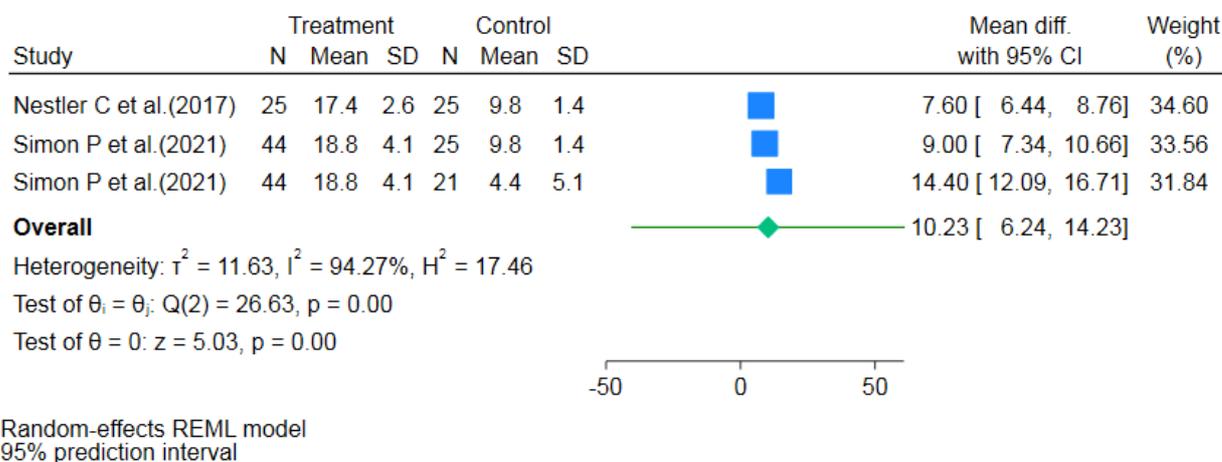


Рисунок 74 – Форест-график для движущего давления при сравнении различных групп стратегий РЕЕР: (а) НРЕЕР против ЛРЕЕР; (б) iРЕЕР против ЛРЕЕР; (с) МРЕЕР против ЛРЕЕР



CI- доверительный интервал; SD- стандартное отклонение; I<sup>2</sup>- отношение избыточной дисперсии к общей дисперсии

Рисунок 75 - Форрест-график для оценки прогностического интервала истинного эффекта на движущее давление для НРЕЕР и ЛРЕЕР

Примечания

1 Данные представлены в виде стандартизированного среднего различия и 95% доверительных интервалов, а также 95% предсказательных интервалов.

2 Ромб символизирует сводную оценку, которая представляет собой объединенный размер эффекта всех включенных исследований. Она предоставляет общую меру различий в исходах движущего давления между группами с высоким и низким РЕЕР.

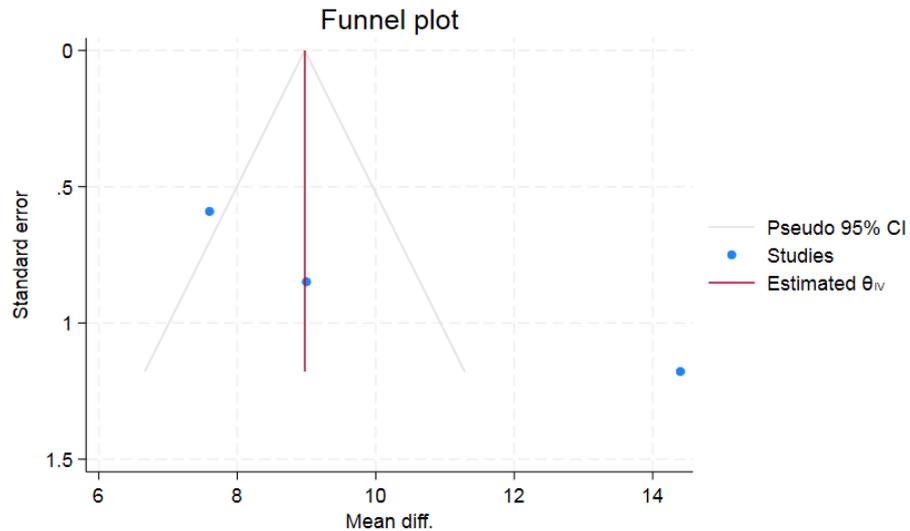
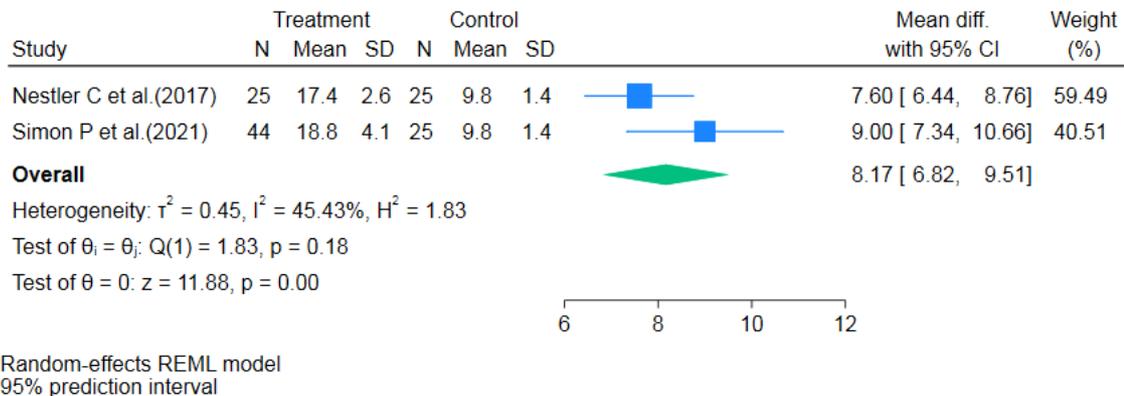


Рисунок 76 - Воронкообразная диаграмма предвзятости публикаций в отношении движущего давления для НРЕЕР по сравнению с ЛРЕЕР

Примечания

- 1 Воронкообразный график размера эффекта и стандартной ошибки размера эффекта для  $S_{dуп}$  при сравнении НРЕЕР и ЛРЕЕР.
- 2 Треугольные линии по обе стороны от сводной оценки представляют меры точности, такие как псевдо 95% доверительные интервалы.
- 3 Средняя сплошная линия указывает на общий эффект мета-анализа.
- 4 Каждая точка представляет отдельное исследование.



CI- доверительный интервал; SD- стандартное отклонение;  $I^2$ - отношение избыточной дисперсии к общей дисперсии

Рисунок 77 - Форрест-график для оценки прогностического интервала истинного эффекта на движущее давление для ЛРЕЕР и iPEEP

Примечания

- 1 Данные представлены в виде стандартизированного среднего различия и 95% доверительных интервалов, а также 95% предсказательных интервалов.
- 2 Ромб символизирует сводную оценку, которая представляет собой объединенный размер эффекта всех включенных исследований. Она предоставляет общую меру различий в исходах движущего давления между группами с низким и индивидуализированным РЕЕР.

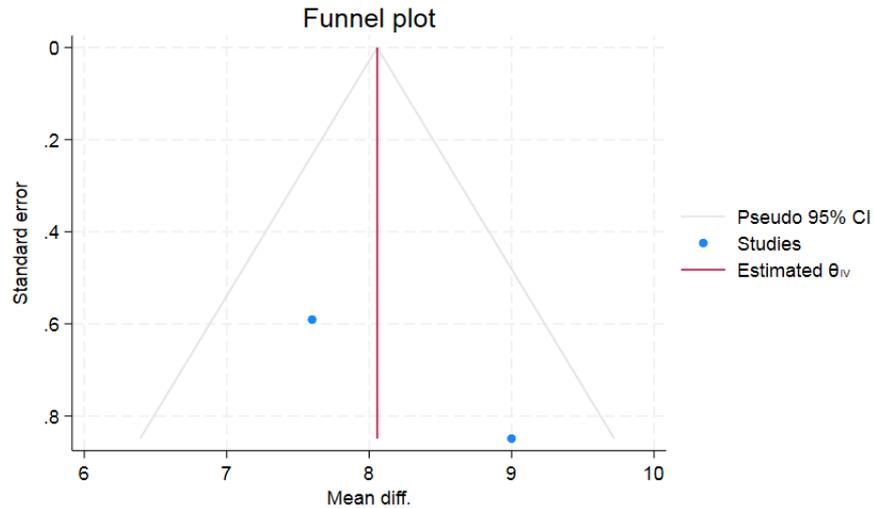
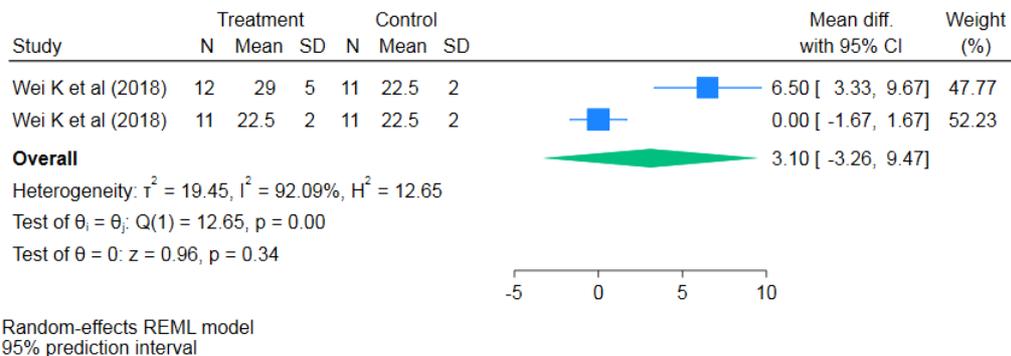


Рисунок 78 - Воронкообразная диаграмма предвзятости публикаций в отношении движущего давления для LPEEP по сравнению с iPEEP

Примечания

- 1 Воронкообразный график размера эффекта и стандартной ошибки размера эффекта для движущего давления при сравнении LPEEP и iPEEP.
- 2 Треугольные линии по обе стороны от сводной оценки представляют меры точности, такие как псевдо 95% доверительные интервалы.
- 3 Средняя сплошная линия указывает на общий эффект мета-анализа.
- 4 Каждая точка представляет отдельное исследование.



CI- доверительный интервал; SD- стандартное отклонение;  $I^2$ - отношение избыточной дисперсии к общей дисперсии

Рисунок 79 - Форрест-график для оценки прогностического интервала истинного эффекта на движущее давление для LPEEP и MPEEP

Примечания

- 1 Данные представлены в виде стандартизированного среднего различия и 95% доверительных интервалов, а также 95% предсказательных интервалов.
- 2 Ромб символизирует сводную оценку, которая представляет собой объединенный размер эффекта всех включенных исследований. Она предоставляет общую меру различий в исходах движущего давления между группами с низким и умеренным PEEP.

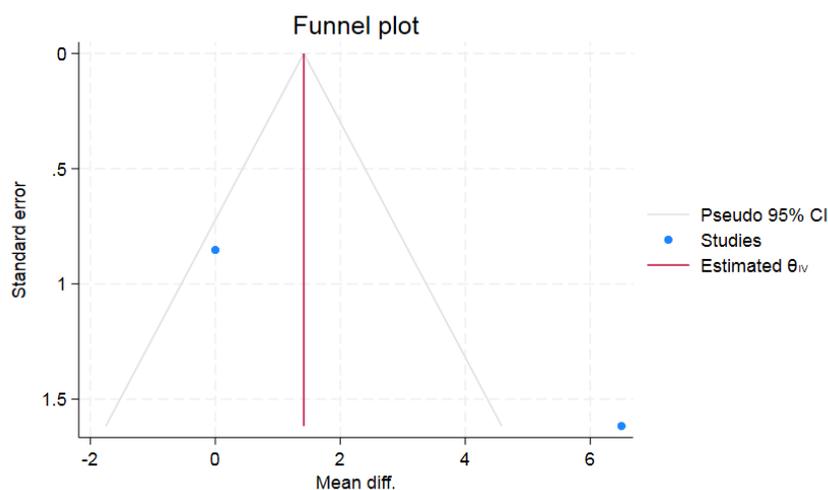


Рисунок 80 - Воронкообразная диаграмма предвзятости публикаций в отношении DP для LPEEP по сравнению с MPEEP

#### Примечания

1 Воронкообразный график размера эффекта и стандартной ошибки размера эффекта для движущего давления при сравнении LPEEP и MPEEP.

2 Треугольные линии по обе стороны от сводной оценки представляют меры точности, такие как псевдо 95% доверительные интервалы.

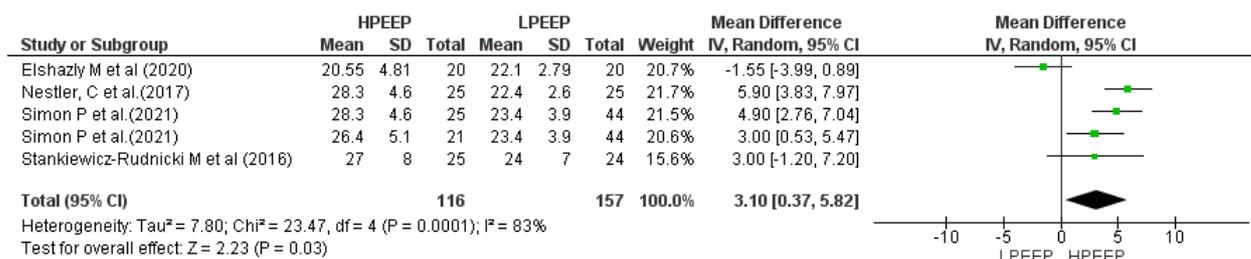
3 Средняя сплошная линия указывает на общий эффект мета-анализа.

4 Каждая точка представляет отдельное исследование.

#### 3.2.6 Давление плато

Мета-анализ пяти исследований ( $n=229$ ), сравнивающих различия в давлении плато между стратегиями LPEEP и HPEEP, выявил небольшое, но значительное увеличение  $P_{plateau}$  в группе HPEEP ( $+3,10(+0,37;+5,82)$ ,  $p=0,03$ ) с высокой вариабельностью истинного эффекта ( $Chi^2 23,47$ ,  $p<0,0001$ ), относительно узким распределением истинного эффекта ( $Tau^2=7,80$ ) и высокой реальной долей вариабельности истинного эффекта ( $I^2=83\%$ ) (рисунок 81), но прогностический интервал был широким (рисунок 82). Воронкообразная диаграмма исследований LPEEP против HPEEP в отношении  $P_{plateau}$  выявила высокую предвзятость публикаций (рисунок 83). Мета-анализ исследований LPEEP против iPEEP ( $n=159$ ) не выявил значимых изменений давления плато в группе iPEEP ( $+3,12 (-1,23;+7,48)$ ,  $p=0,16$ ) с высокой вариабельностью, высоким распределением истинного эффекта ( $Chi^2 23,30$ ,  $Tau^2=13,54$ ,  $p<0,0001$ ) и высокой реальной доли истинной вариации эффекта ( $I^2=91\%$ ) (рисунок 84). Прогностический интервал для истинного эффекта сравнения LPEEP и iPEEP по  $P_{plateau}$  был широким (рисунок 85), а

включенные исследования имели высокий риск предвзятости публикаций (рисунок 86). Мета-анализ LPEEP против HPEEP (n=45) не выявил значительных изменений давления плато ( $p=0,05$ ) и значительного разброса истинного эффекта ( $Chi^2$  2,47,  $Tau^2=4,77$ ,  $p=0,12$ ) (рисунок 87). Прогностический интервал для истинного эффекта при сравнении LPEEP и HPEEP в  $P_{plateau}$  представлен на графике (рисунок 88). Данные о риске предвзятости публикаций неубедительны (рисунок 89).

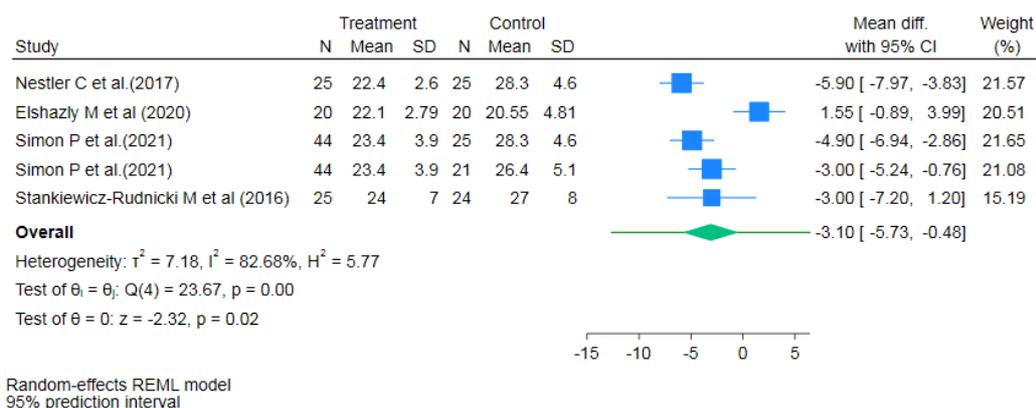


CI- доверительный интервал; SD- стандартное отклонение;  $I^2$ - отношение избыточной дисперсии к общей дисперсии;  $Tau^2$ - дисперсия истинных размеров эффекта;  $Chi^2$ - наблюдаемая взвешенная сумма квадратов;  $df$ - степени свободы

Рисунок 81 - Форрест-график для давления плато для LPEEP и HPEEP

Примечания

- 1 Данные представлены в виде средних различий и 95% доверительных интервалов. Вертикальная линия представляет отсутствие эффекта со значением 0.
- 2 Ромб представляет объединенную среднюю оценку эффекта с 95% CI. Она дает общую оценку разницы в давлении плато между различными группами стратегии РЕЕР.



CI- доверительный интервал; SD- стандартное отклонение;  $I^2$ - отношение избыточной дисперсии к общей дисперсии

Рисунок 82 - Форрест-график для оценки прогностического интервала истинного эффекта давления плато для LPEEP и HPEEP

Примечания

1 Данные представлены в виде стандартизированной средней разницы и 95% доверительных интервалов и 95% прогностических интервалов.

2 Ромб символизирует суммарную оценку, которая представляет собой совокупный размер эффекта всех включенных исследований. Она дает общую оценку разницы в давлении плато между низким РЕЕР и высоким РЕЕР.

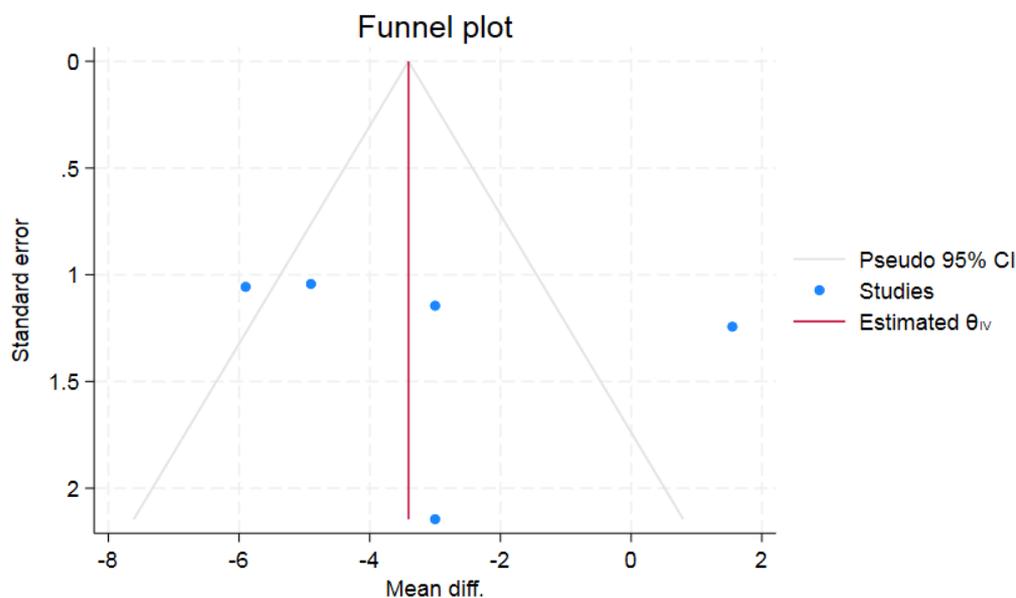


Рисунок 83 - Воронкообразная диаграмма предвзятости публикаций по давлению плато для LPEEP и HPEEP

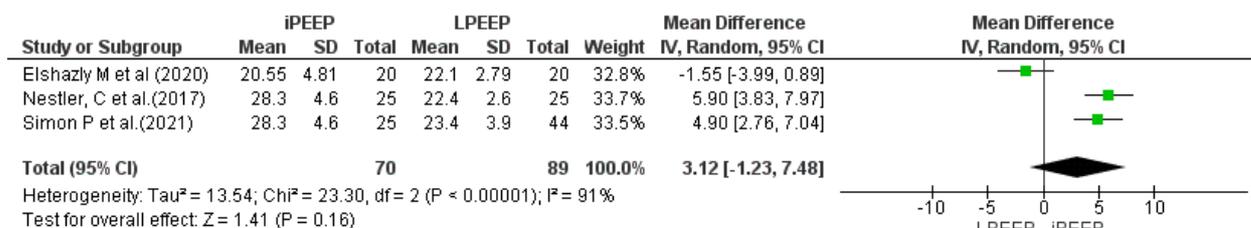
Примечания

1 Воронкообразная диаграмма величины эффекта и стандартной ошибки величины эффекта для давления плато при сравнении LPEEP и HPEEP.

2 Треугольные линии по обе стороны от сводной оценки представляют меры точности, такие как псевдо 95% доверительные интервалы.

3 Средняя сплошная линия указывает на общий эффект мета-анализа.

4 Каждая точка представляет отдельное исследование.

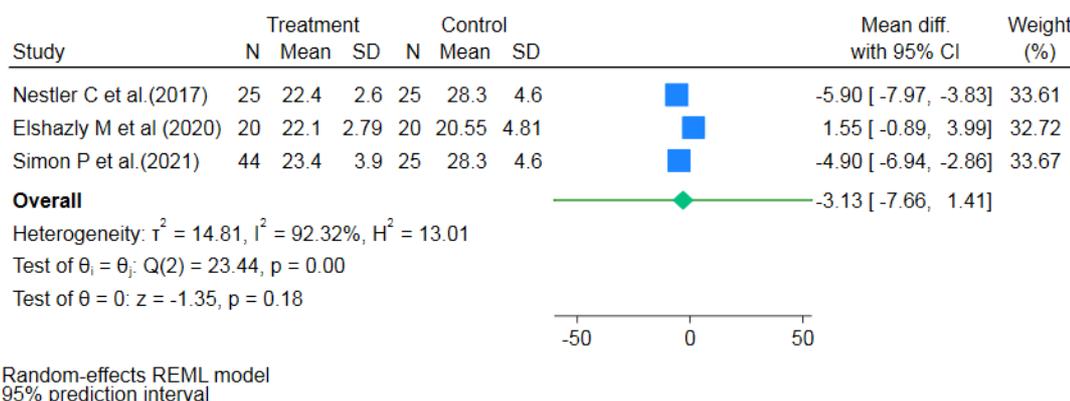


CI- доверительный интервал; SD- стандартное отклонение; I<sup>2</sup>- отношение избыточной дисперсии к общей дисперсии; Tau<sup>2</sup>- дисперсия истинных размеров эффекта; Chi<sup>2</sup>- наблюдаемая взвешенная сумма квадратов; df- степени свободы

Рисунок 84 - Форрест-график для давления плато для LPEEP и iPEEP

Примечания

- 1 Данные представлены в виде средних различий и 95% доверительных интервалов.
- 2 Вертикальная линия представляет отсутствие эффекта со значением 0.
- 3 Ромб представляет объединенную среднюю оценку эффекта с 95% CI. Она дает общую оценку разницы в давлении плато между различными группами стратегии РЕЕР.



CI- доверительный интервал; SD- стандартное отклонение; I<sup>2</sup>- отношение избыточной дисперсии к общей дисперсии

Рисунок 85 - Форрест-график для оценки прогностического интервала истинного эффекта давления плато для LPEEP и iPEEP

Примечания

- 1 Данные представлены в виде стандартизированной средней разницы и 95% доверительных интервалов и 95% прогностических интервалов.
- 2 Ромб символизирует суммарную оценку, которая представляет собой совокупный размер эффекта всех включенных исследований. Она дает общую оценку разницы в давлении плато между низким РЕЕР и индивидуализированным РЕЕР.

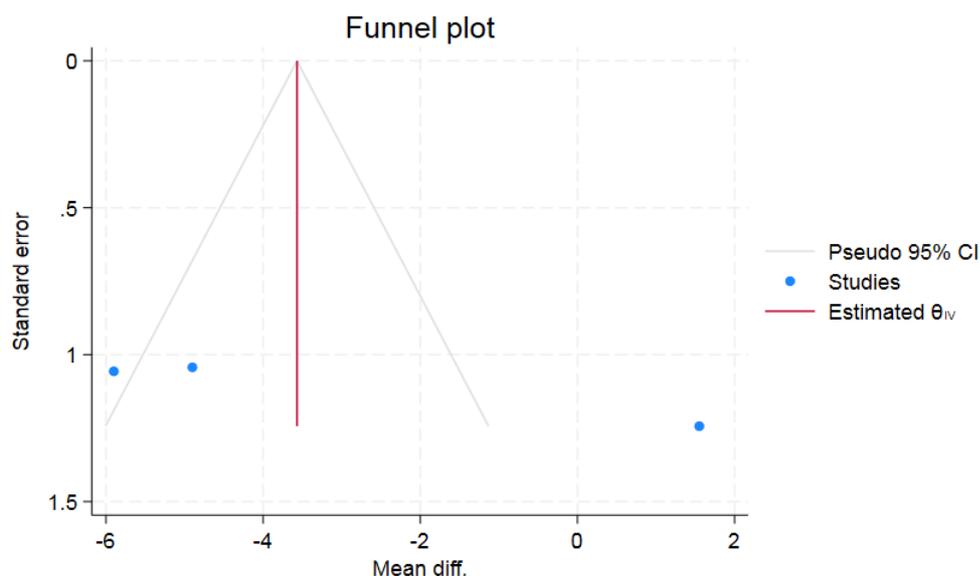
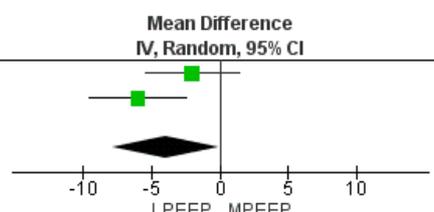


Рисунок 86 - Воронкообразная диаграмма предвзятости публикаций по давлению плато для LPEEP и iPEEP

**Примечания**

- 1 Воронкообразная диаграмма величины эффекта и стандартной ошибки величины эффекта для давления плато при сравнении LPEEP и iPEEP.
- 2 Треугольные линии по обе стороны от сводной оценки представляют меры точности, такие как псевдо 95% доверительные интервалы.
- 3 Средняя сплошная линия указывает на общий эффект мета-анализа.
- 4 Каждая точка представляет отдельное исследование.

Study or Subgroup	LPEEP			MPEEP			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Wei K et al (2018)	25	4.5	11	27	4	12	50.4%	-2.00 [-5.49, 1.49]
Wei K et al (2018)	25	4.5	11	31	4	11	49.6%	-6.00 [-9.56, -2.44]
<b>Total (95% CI)</b>			<b>22</b>			<b>23</b>	<b>100.0%</b>	<b>-3.98 [-7.90, -0.07]</b>
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 4.77; Chi <sup>2</sup> = 2.47, df = 1 (P = 0.12); I <sup>2</sup> = 60%								
Test for overall effect: Z = 1.99 (P = 0.05)								

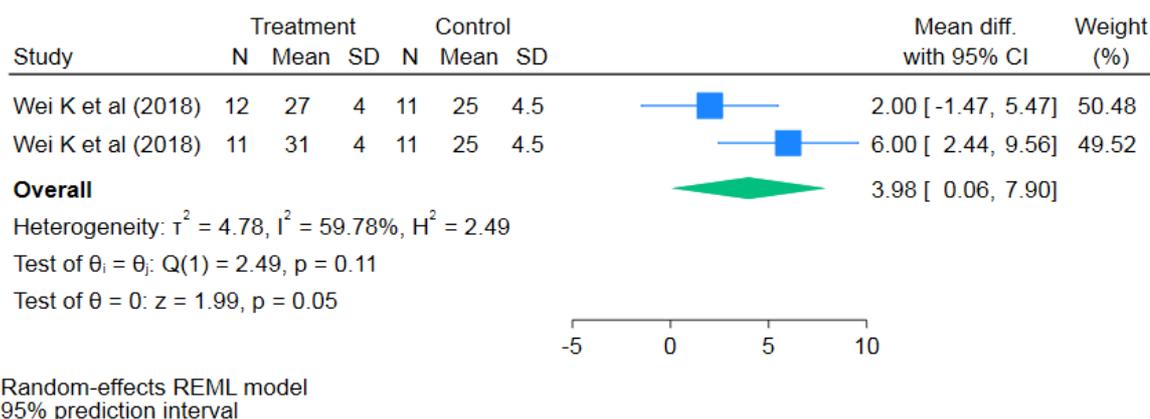


CI- доверительный интервал; SD- стандартное отклонение; I<sup>2</sup>- отношение избыточной дисперсии к общей дисперсии; Tau<sup>2</sup>- дисперсия истинных размеров эффекта; Chi<sup>2</sup>- наблюдаемая взвешенная сумма квадратов; df- степени свободы

Рисунок 87 - Форрест-график для давления плато для LPEEP и MPEEP

**Примечания**

- 1 Данные представлены в виде средних различий и 95% доверительных интервалов.
- 2 Вертикальная линия представляет отсутствие эффекта со значением 0.
- 3 Ромб представляет объединенную среднюю оценку эффекта с 95% CI. Она дает общую оценку разницы в давлении плато между различными группами стратегии PEEP.



CI- доверительный интервал; SD- стандартное отклонение;  $I^2$ - отношение избыточной дисперсии к общей дисперсии

Рисунок 88 - Форрест-график для оценки прогностического интервала истинного эффекта давления плато для LPEEP и MPEEP

Примечания

1 Данные представлены в виде стандартизированной средней разницы и 95% доверительных интервалов и 95% прогностических интервалов.

2 Ромб символизирует суммарную оценку, которая представляет собой совокупный размер эффекта всех включенных исследований. Она дает общую оценку разницы в давлении плато между низким РЕЕР и умеренным РЕЕР.

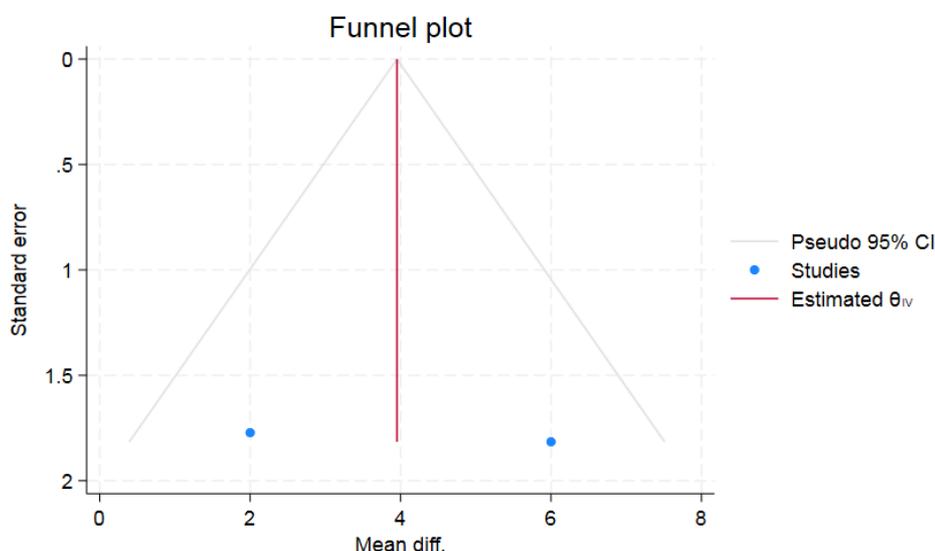


Рисунок 89 - Воронкообразная диаграмма предвзятости публикаций по давлению плато для LPEEP и MPEEP

Примечания

1 Воронкообразная диаграмма величины эффекта и стандартной ошибки величины эффекта для давления плато при сравнении LPEEP и MPEEP.

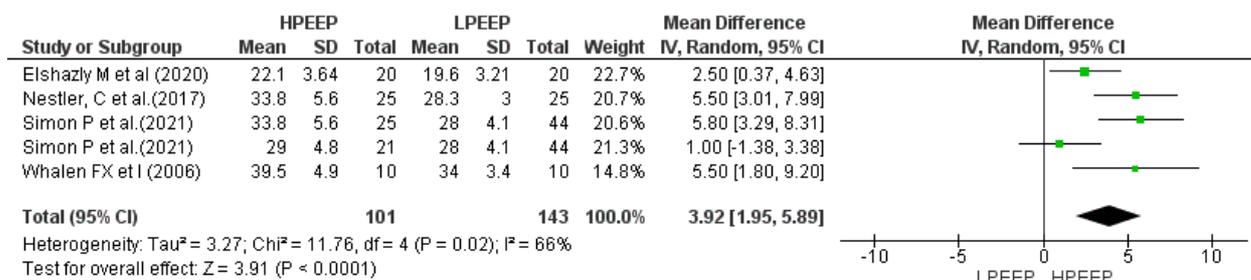
2 Треугольные линии по обе стороны от сводной оценки представляют меры точности, такие как псевдо 95% доверительные интервалы.

3 Средняя сплошная линия указывает на общий эффект мета-анализа.

4 Каждая точка представляет отдельное исследование.

### 3.2.7 Пиковое инспираторное давление

Мета-анализ пяти исследований (n=199), сравнивающих различия в РІР между исследованиями LPEEP и HPEEP, выявил небольшое увеличение давления РІР в группе HPEEP (+3,92(+1,95;+5,89), p<0. 0001) с высокой вариабельностью истинного эффекта ( $Chi^2$  11,76, p= 0,02), узким распределением истинного эффекта ( $Tau^2=3,27$ ), умеренной реальной долей вариабельности истинного эффекта ( $I^2=66\%$ ) (рисунок 90) и широким прогностическим интервалом для истинного эффекта (рисунок 91). Риск предвзятости публикаций для исследований LPEEP по сравнению с HPEEP в отношении РІР был высоким (рисунок 92). Мета-анализ (n=159) выявил значительное увеличение РІР в группе iPEEP по сравнению с LPEEP (+4,51 (+2,35; +6,68), p<0,0001) при незначительной вариабельности истинного эффекта ( $Chi^2$  5,01,  $Tau^2=2,20$ , p=0,08,  $I^2=60\%$ ) (рисунок 93). Прогностический интервал для истинного эффекта сравнения LPEEP и iPEEP в отношении РІР был широким (рисунок 94), но включенные исследования имели низкий риск предвзятости публикаций (рисунок 95). В мета-анализе LPEEP против MPEEP (n=34) (p=0,02) РІР был низким, но вариабельность истинного эффекта была незначительной ( $Chi^2$  0,06,  $Tau^2=0,00$ , p=0,80) (рисунок 96). Прогностический интервал для истинного эффекта при сравнении LPEEP и MPEEP в РІР представлен на графике (рисунок 97). Данные о риске предвзятости публикаций неубедительны (рисунок 98).



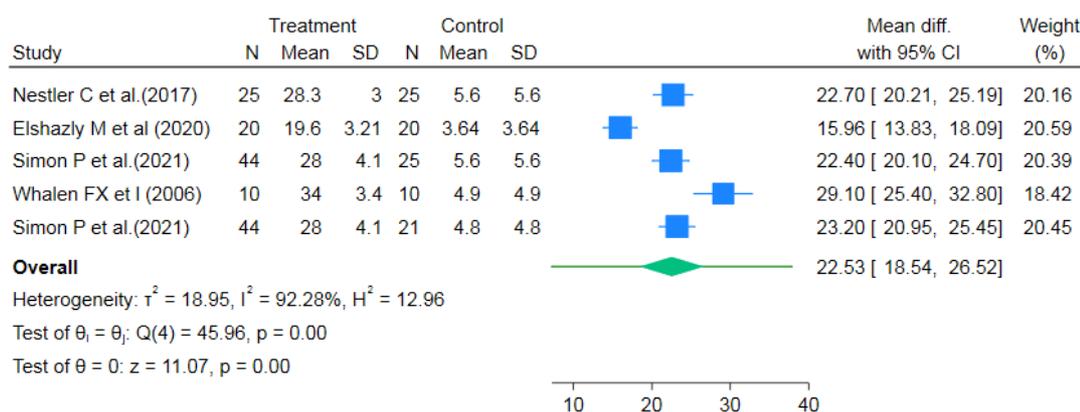
CI- доверительный интервал; SD- стандартное отклонение; I<sup>2</sup>- отношение избыточной дисперсии к общей дисперсии; Tau<sup>2</sup>- дисперсия истинных размеров эффекта; Chi<sup>2</sup>- наблюдаемая взвешенная сумма квадратов; df- степени свободы

Рисунок 90 - Форрест-график для пикового инспираторного давления для LPEEP и HPEEP

Примечания

1 Данные представлены в виде средних различий и 95% доверительных интервалов. Вертикальная линия представляет отсутствие эффекта со значением 0.

2 Ромб представляет объединенную среднюю оценку эффекта с 95% CI. Она дает общую оценку разницы в давлении плато между различными группами стратегии РЕЕР.



Random-effects REML model  
 95% prediction interval

CI- доверительный интервал; SD- стандартное отклонение; I<sup>2</sup>- отношение избыточной дисперсии к общей дисперсии

Рисунок 91 - Форрест-график для оценки прогностического интервала истинного эффекта пикового инспираторного давления плато для LPEEP и HPEEP

Примечания

1 Данные представлены в виде стандартизированной средней разницы и 95% доверительных интервалов и 95% прогностических интервалов.

2 Ромб символизирует суммарную оценку, которая представляет собой совокупный размер эффекта всех включенных исследований. Она дает общую оценку разницы в пиковом инспираторном давлении между низким РЕЕР и высоким РЕЕР.

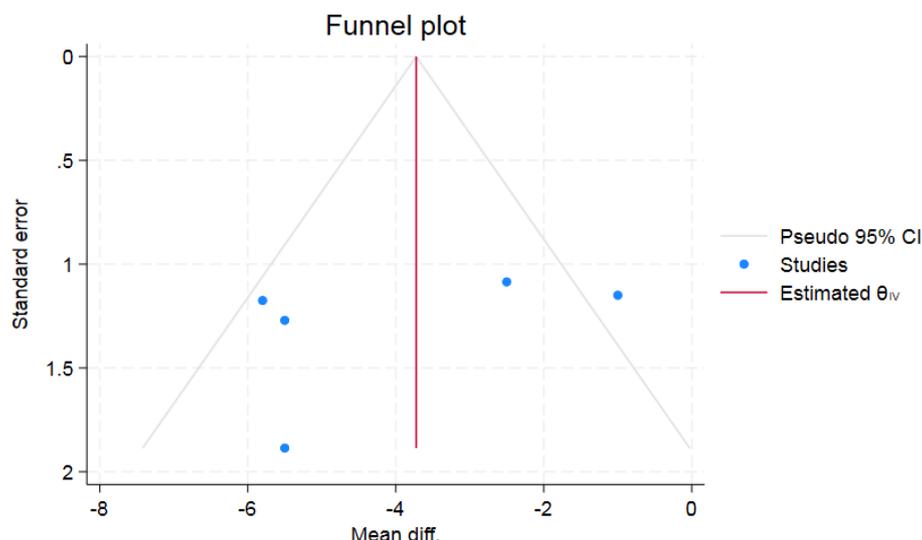


Рисунок 92 - Воронкообразная диаграмма предвзятости публикаций по пиковому инспираторному давлению для LPEEP и HPEEP

Примечания

1 Воронкообразная диаграмма величины эффекта и стандартной ошибки величины эффекта для пикового инспираторного давления при сравнении LPEEP и HPEEP.

2 Треугольные линии по обе стороны от сводной оценки представляют меры точности, такие как псевдо 95% доверительные интервалы.

3 Средняя сплошная линия указывает на общий эффект мета-анализа.

4 Каждая точка представляет отдельное исследование.

Study or Subgroup	iPEEP			LPEEP			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI	Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total			
Elshazly M et al (2020)	22.1	3.64	20	19.6	3.21	20	36.2%	2.50 [0.37, 4.63]	
Nestler, C et al.(2017)	33.8	5.6	25	28.3	3	25	32.0%	5.50 [3.01, 7.99]	
Simon P et al.(2021)	33.8	5.6	25	28	4.1	44	31.8%	5.80 [3.29, 8.31]	
<b>Total (95% CI)</b>	<b>70</b>			<b>89</b>			<b>100.0%</b>	<b>4.51 [2.35, 6.68]</b>	
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 2.20; Chi <sup>2</sup> = 5.01, df = 2 (P = 0.08); I <sup>2</sup> = 60%									
Test for overall effect: Z = 4.08 (P < 0.0001)									

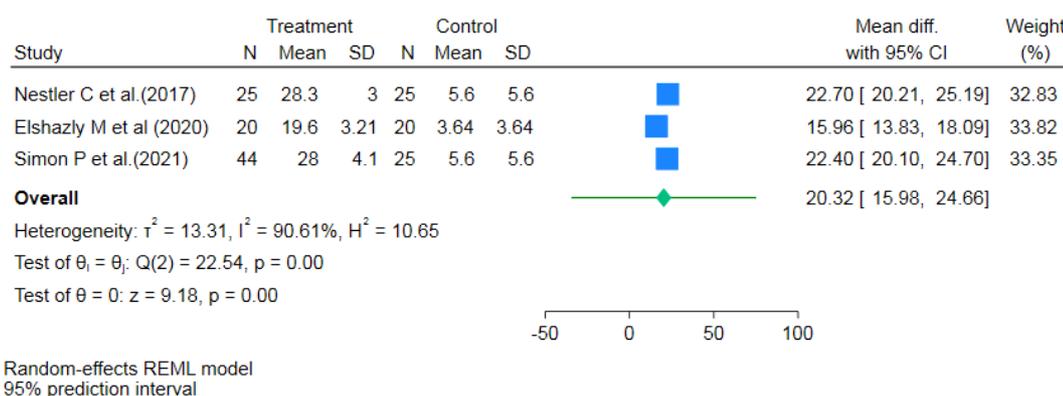
CI- доверительный интервал; SD- стандартное отклонение; I<sup>2</sup>- отношение избыточной дисперсии к общей дисперсии; Tau<sup>2</sup>- дисперсия истинных размеров эффекта; Chi<sup>2</sup>- наблюдаемая взвешенная сумма квадратов; df- степени свободы

Рисунок 93 - Форрест-график для пикового инспираторного давления для LPEEP и iPEEP

Примечания

1 Данные представлены в виде средних различий и 95% доверительных интервалов. Вертикальная линия представляет отсутствие эффекта со значением 0.

2 Ромб представляет объединенную среднюю оценку эффекта с 95% CI. Она дает общую оценку разницы в давлении плато между различными группами стратегии PEEP.



CI- доверительный интервал; SD- стандартное отклонение;  $I^2$ - отношение избыточной дисперсии к общей дисперсии

Рисунок 94 - Форрест-график для оценки прогностического интервала истинного эффекта пикового инспираторного давления плато для LPEEP и iPEEP

**Примечания**

1 Данные представлены в виде стандартизированной средней разницы и 95% доверительных интервалов и 95% прогностических интервалов.

2 Ромб символизирует суммарную оценку, которая представляет собой совокупный размер эффекта всех включенных исследований. Она дает общую оценку разницы в пиковом инспираторном давлении между низким PEEP и индивидуализированным PEEP.

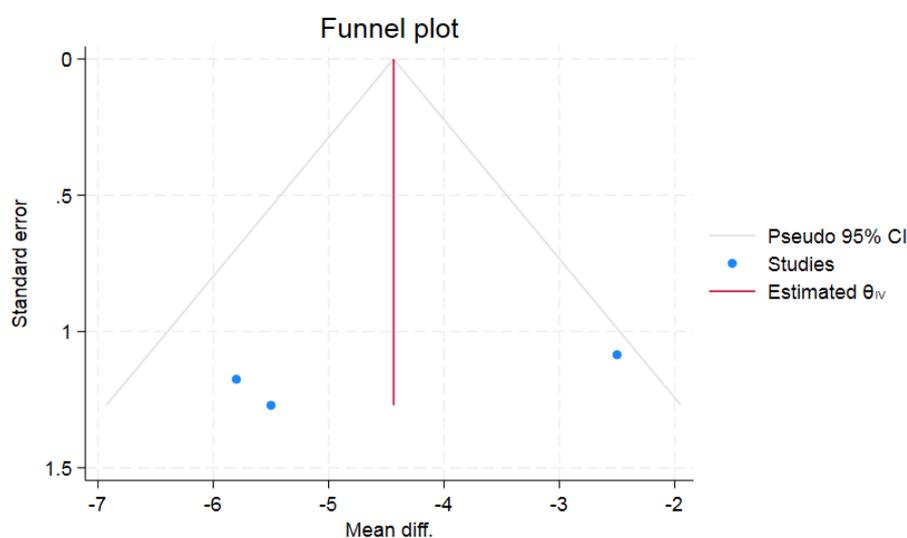


Рисунок 95 - Воронкообразная диаграмма предвзятости публикаций по пиковому инспираторному давлению для LPEEP и iPEEP

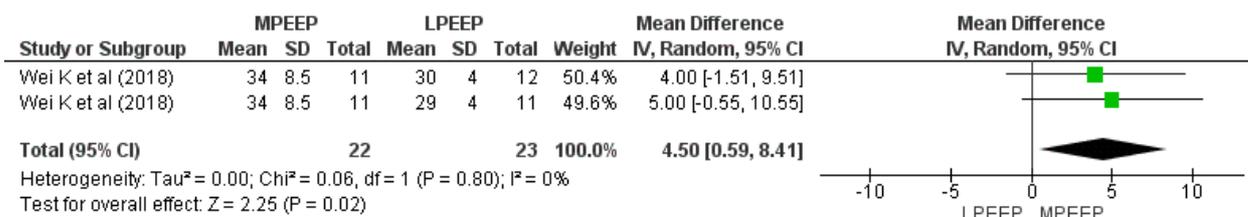
**Примечания**

1 Воронкообразная диаграмма величины эффекта и стандартной ошибки величины эффекта для пикового инспираторного давления при сравнении LPEEP и iPEEP.

2 Треугольные линии по обе стороны от сводной оценки представляют меры точности, такие как псевдо 95% доверительные интервалы.

3 Средняя сплошная линия указывает на общий эффект мета-анализа.

4 Каждая точка представляет отдельное исследование.



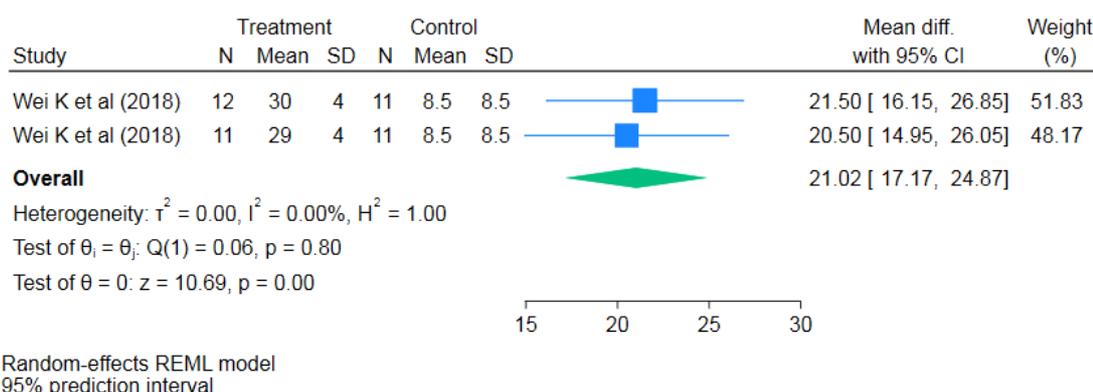
CI- доверительный интервал; SD- стандартное отклонение; I<sup>2</sup>- отношение избыточной дисперсии к общей дисперсии; Tau<sup>2</sup>- дисперсия истинных размеров эффекта; Chi<sup>2</sup>- наблюдаемая взвешенная сумма квадратов; df- степени свободы

Рисунок 96 - Форрест-график для пикового инспираторного давления для LPEEP и MPEEP

#### Примечания

1 Данные представлены в виде средних различий и 95% доверительных интервалов. Вертикальная линия представляет отсутствие эффекта со значением 0.

2 Ромб представляет объединенную среднюю оценку эффекта с 95% CI. Она дает общую оценку разницы в давлении плато между различными группами стратегии РЕЕР.



CI- доверительный интервал; SD- стандартное отклонение; I<sup>2</sup>- отношение избыточной дисперсии к общей дисперсии

Рисунок 97 - Форрест-график для оценки прогностического интервала истинного эффекта пикового инспираторного давления для LPEEP и MPEEP

#### Примечания

1 Данные представлены в виде стандартизированной средней разницы и 95% доверительных интервалов и 95% прогностических интервалов.

2 Ромб символизирует суммарную оценку, которая представляет собой совокупный размер эффекта всех включенных исследований. Она дает общую оценку разницы в пиковом инспираторном давлении между низким РЕЕР и умеренным РЕЕР.

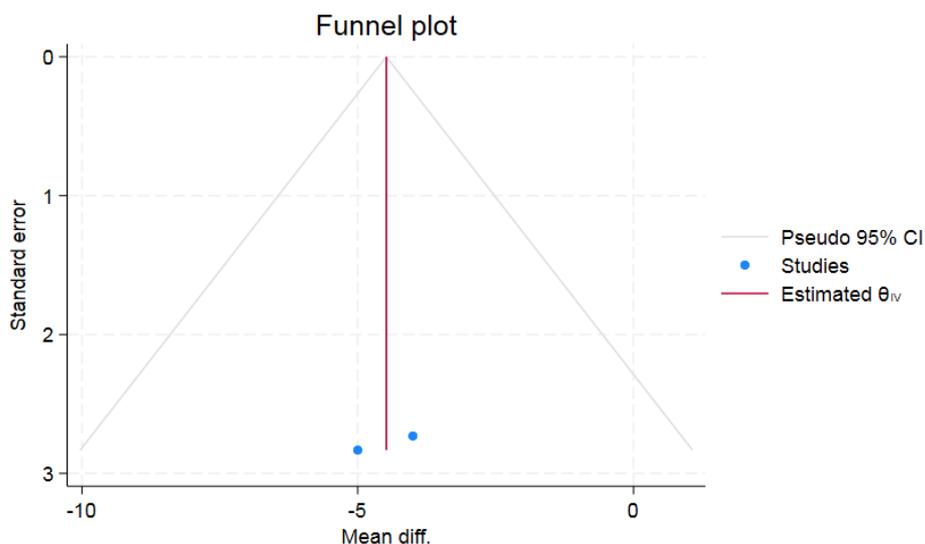


Рисунок 98 - Воронкообразная диаграмма предвзятости публикаций по пиковому инспираторному давлению для ЛРЕЕР и МРЕЕР

#### Примечания

1 Воронкообразная диаграмма величины эффекта и стандартной ошибки величины эффекта для пикового инспираторного давления при сравнении ЛРЕЕР и МРЕЕР.

2 Треугольные линии по обе стороны от сводной оценки представляют меры точности, такие как псевдо 95% доверительные интервалы.

3 Средняя сплошная линия указывает на общий эффект мета-анализа.

4 Каждая точка представляет отдельное исследование.

#### 3.2.8 Среднее артериальное давление и частота сердечных сокращений

Мета-анализ пяти исследований ( $n=249$ ) показал значительное повышение АДср в группах НРЕЕР по сравнению с группами ЛРЕЕР (+4,36 (+0,36; +8,36),  $p=0,03$ ), вариабельность истинного эффекта была незначительной ( $\text{Chi}^2$  9,26,  $\text{Tau}^2=10,59$ ,  $p=0,10$ ) (рисунок 99а) [174], но прогностический интервал для истинного эффекта показал более широкий диапазон, пересекающий нулевую линию (рисунок 100). Риск предвзятости публикации для исследований ЛРЕЕР и НРЕЕР при сравнении АДср был низким (рисунок 101). Сравнение АДср в мета-анализе ЛРЕЕР против iРЕЕР ( $n=159$ ) выявило незначительные различия (+1,58 (-1,95;+5,11),  $p=0,38$ ) с незначительной неоднородностью истинного эффекта ( $\text{Chi}^2$  2,43,  $\text{Tau}^2=1,80$ ,  $p=0,30$ ) (рисунок 99b) [174], прогностический интервал для истинного эффекта был широким, пересекающий нулевую линию (рисунок 102), а риск предвзятости публикаций был низким (рисунок 103). АДср в мета-анализе ЛРЕЕР против МРЕЕР ( $n=34$ ) не отличалось (+1,29

(-4,12;+6,70),  $p=0,64$ ), а гетерогенность истинного эффекта была незначительной ( $Chi^2$  0,02,  $Tau^2=0,00$ ,  $p=0,89$ ) (рисунок 99с) [174], прогностический интервал для истинного эффекта был широким, пересекающий нулевую линию (рисунок 104), а данные о предвзятости публикаций были неубедительными (рисунок 105). Три мета-анализа, в которых сравнивалась частота сердечных сокращений при LPEEP по сравнению с HPEEP, LPEEP по сравнению с iPEEP и LPEEP по сравнению с MPEEP, не выявили значимых различий между группами (рисунки 106а-106с, соответственно) [174], все прогностические интервалы для истинного эффекта показали более широкий диапазон, пересекающий нулевую линию (рисунки 107, 109, 111, соответственно) а риск предвзятости публикаций для всех сравнений был низким (рисунки 108, 110, 112, соответственно).

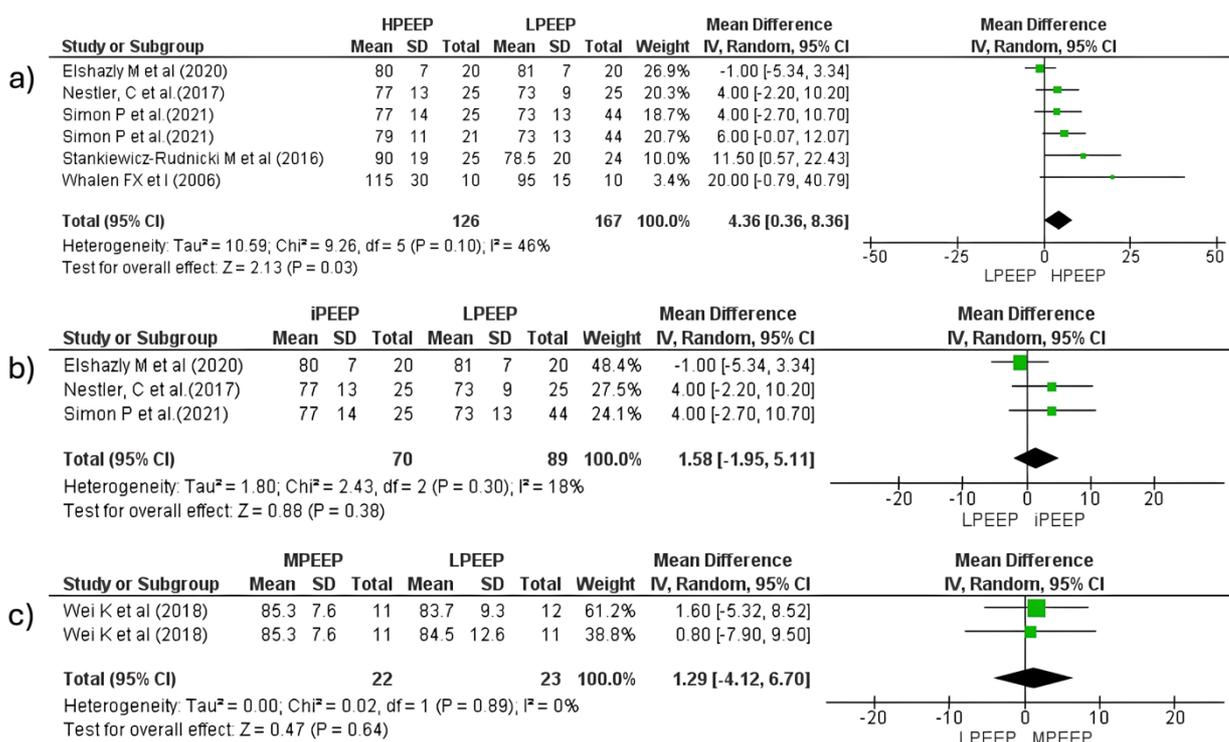
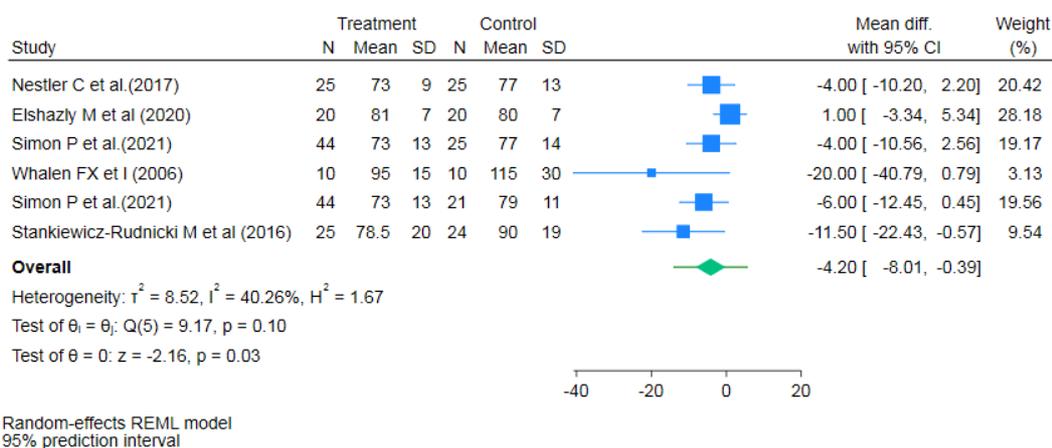


Рисунок 99 - Форест-график для АДср при сравнении различных групп стратегий РЕЕР: (а) HPEEP против LPEEP; (b) iPEEP против LPEEP; (c) MPEEP против LPEEP



CI- доверительный интервал; SD- стандартное отклонение;  $I^2$ - отношение избыточной дисперсии к общей дисперсии

Рисунок 100 - Форрест-график для оценки прогностического интервала истинного эффекта АДср для ЛРЕЕР и НРЕЕР

Примечания

- 1 Данные представлены в виде стандартизированной средней разницы и 95% доверительных интервалов и 95% прогностических интервалов.
- 2 Ромб символизирует суммарную оценку, которая представляет собой совокупный размер эффекта всех включенных исследований. Она дает общую оценку разницы в АДср между низким РЕЕР и высоким РЕЕР.

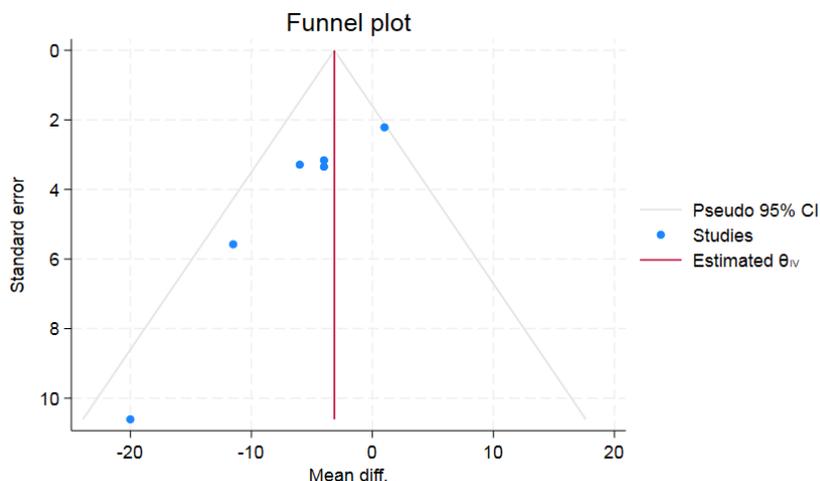
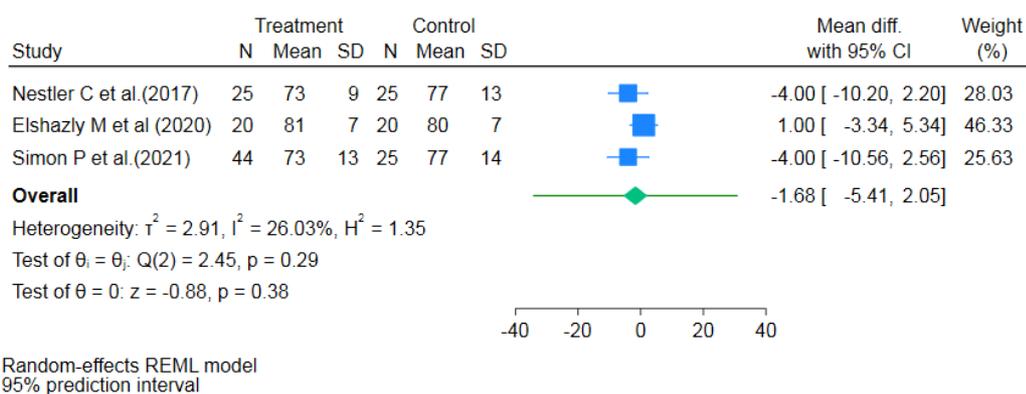


Рисунок 101 - Воронкообразная диаграмма предвзятости публикаций по АДср для ЛРЕЕР и НРЕЕР

Примечания

- 1 Воронкообразная диаграмма величины эффекта и стандартной ошибки величины эффекта для АДср при сравнении ЛРЕЕР и НРЕЕР.
- 2 Треугольные линии по обе стороны от сводной оценки представляют меры точности, такие как псевдо 95% доверительные интервалы.
- 3 Средняя сплошная линия указывает на общий эффект мета-анализа.
- 4 Каждая точка представляет отдельное исследование.



CI- доверительный интервал; SD- стандартное отклонение;  $I^2$ - отношение избыточной дисперсии к общей дисперсии

Рисунок 102 - Форрест-график для оценки прогностического интервала истинного эффекта АДср для LPEEP и iPEEP

Примечания

1 Данные представлены в виде стандартизированной средней разницы и 95% доверительных интервалов и 95% прогностических интервалов.

2 Ромб символизирует суммарную оценку, которая представляет собой совокупный размер эффекта всех включенных исследований. Она дает общую оценку разницы в АДср между низким РЕЕР и индивидуализированным РЕЕР.

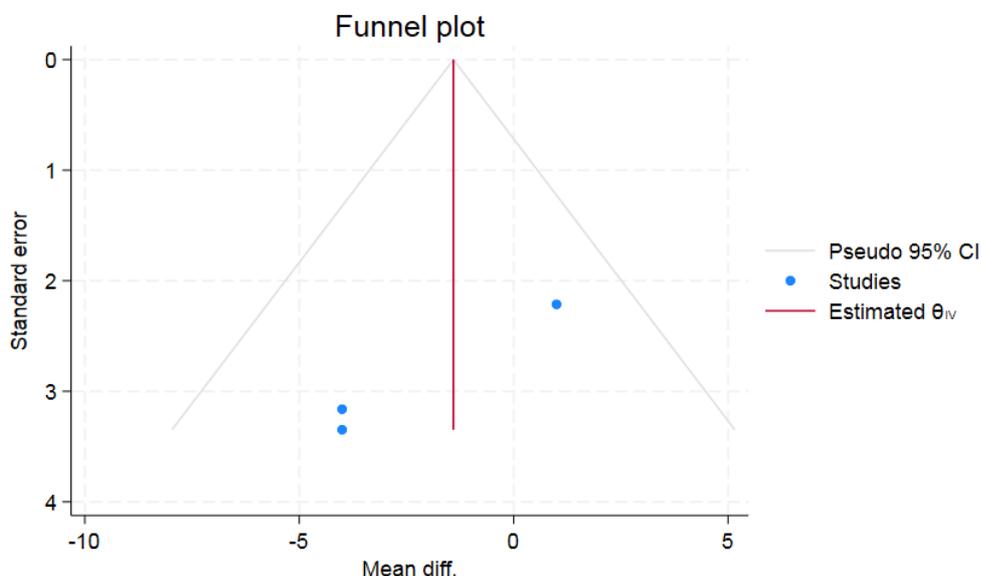


Рисунок 103 - Воронкообразная диаграмма предвзятости публикаций по АДср для LPEEP и iPEEP

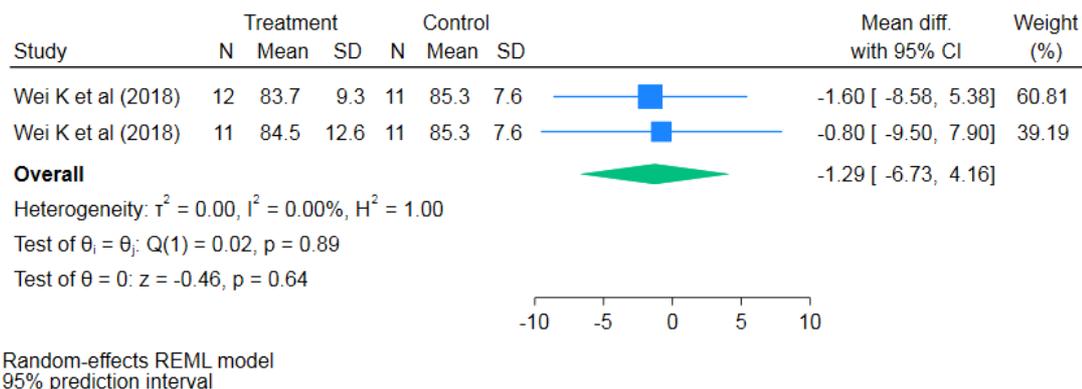
Примечания

1 Воронкообразная диаграмма величины эффекта и стандартной ошибки величины эффекта для АДср при сравнении LPEEP и iPEEP.

2 Треугольные линии по обе стороны от сводной оценки представляют меры точности, такие как псевдо 95% доверительные интервалы.

3 Средняя сплошная линия указывает на общий эффект мета-анализа.

4 Каждая точка представляет отдельное исследование.



CI- доверительный интервал; SD- стандартное отклонение;  $I^2$ - отношение избыточной дисперсии к общей дисперсии

Рисунок 104 - Форрест-график для оценки прогностического интервала истинного эффекта АДср для ЛРЕЕР и МРЕЕР

Примечания

1 Данные представлены в виде стандартизированной средней разницы и 95% доверительных интервалов и 95% прогностических интервалов.

2 Ромб символизирует суммарную оценку, которая представляет собой совокупный размер эффекта всех включенных исследований. Она дает общую оценку разницы в АДср между низким РЕЕР и умеренным РЕЕР.

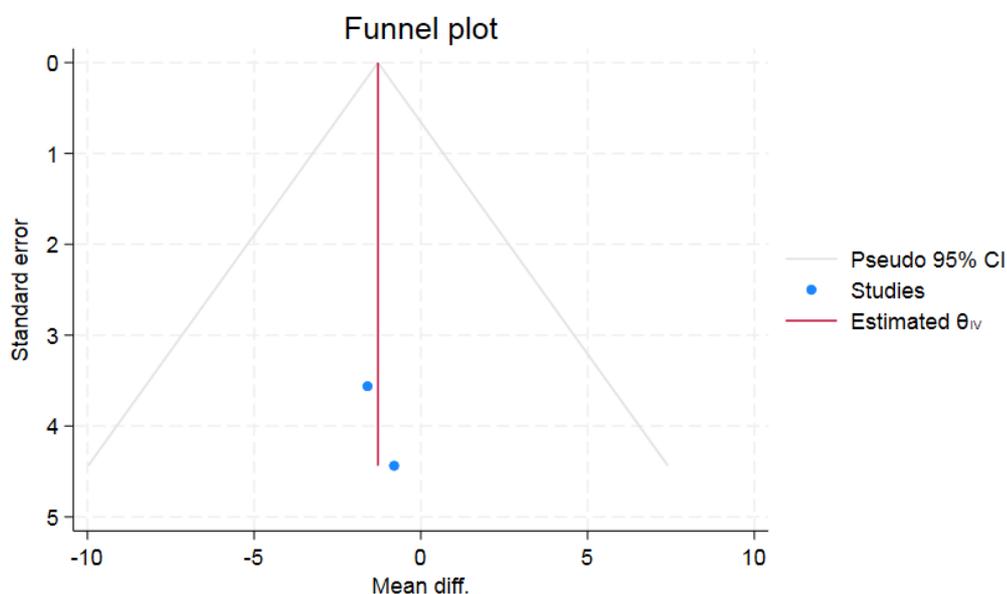


Рисунок 105 - Воронкообразная диаграмма предвзятости публикаций по АДср для ЛРЕЕР и МРЕЕР

Примечания

1 Воронкообразная диаграмма величины эффекта и стандартной ошибки величины эффекта для АДср при сравнении ЛРЕЕР и МРЕЕР.

2 Треугольные линии по обе стороны от сводной оценки представляют меры точности, такие как псевдо 95% доверительные интервалы.

3 Средняя сплошная линия указывает на общий эффект мета-анализа.

4 Каждая точка представляет отдельное исследование.

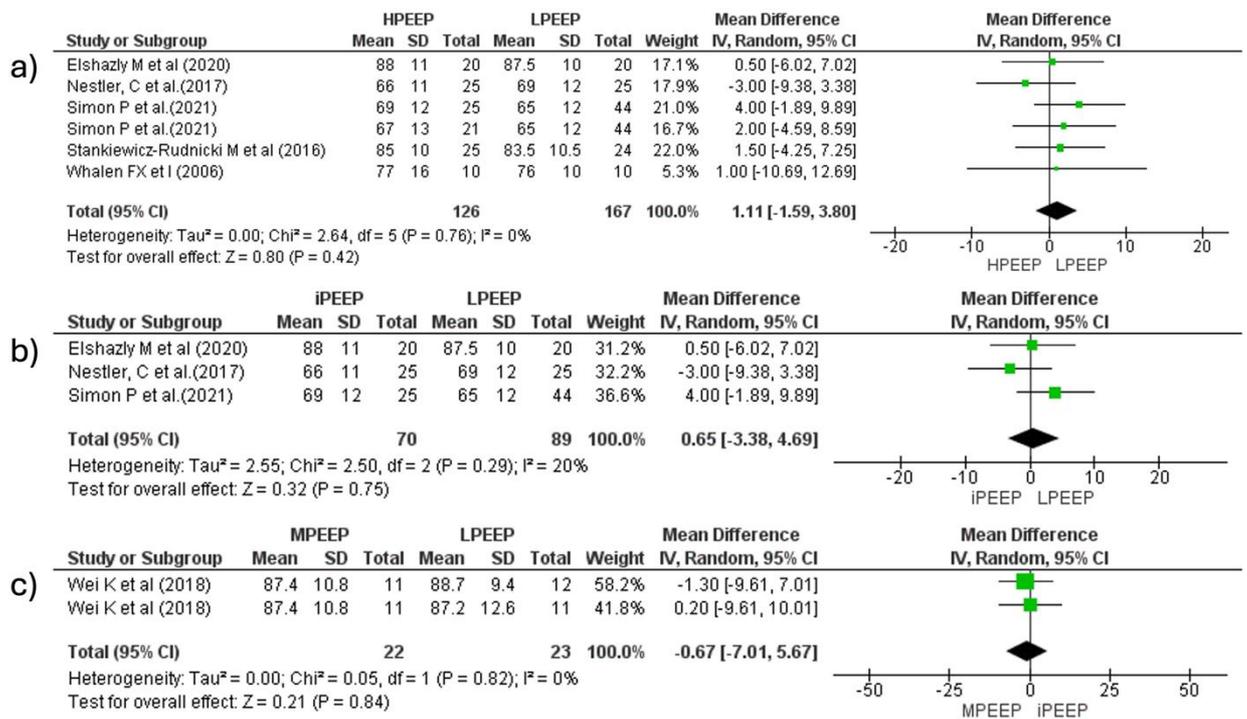
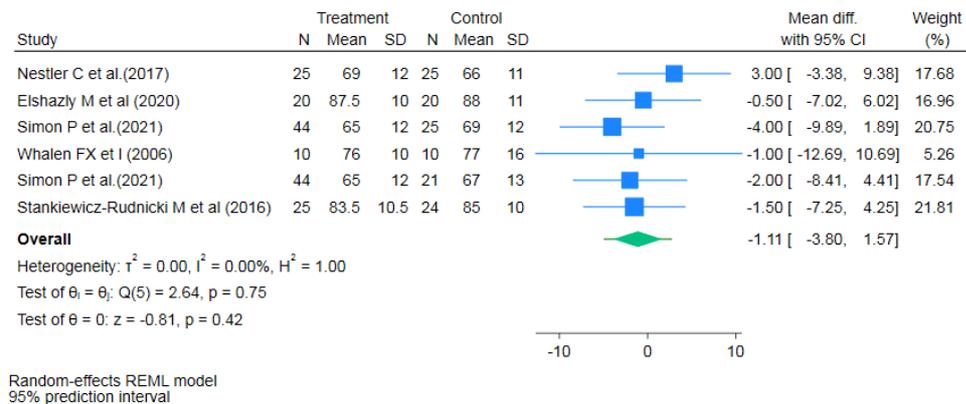


Рисунок 106 - Форрест-график для ЧСС при сравнении различных групп стратегий РЕЕР: (а) НРЕЕР против ЛРЕЕР; (б) iРЕЕР против ЛРЕЕР; (с) МРЕЕР против ЛРЕЕР



CI- доверительный интервал; SD- стандартное отклонение; I<sup>2</sup>- отношение избыточной дисперсии к общей дисперсии

Рисунок 107 - Форрест-график для оценки прогностического интервала истинного эффекта ЧСС для ЛРЕЕР и НРЕЕР

**Примечания**

1 Данные представлены в виде стандартизированной средней разницы и 95% доверительных интервалов и 95% прогностических интервалов.

2 Ромб символизирует суммарную оценку, которая представляет собой совокупный размер эффекта всех включенных исследований. Она дает общую оценку разницы в ЧСС между низким РЕЕР и высоким РЕЕР.

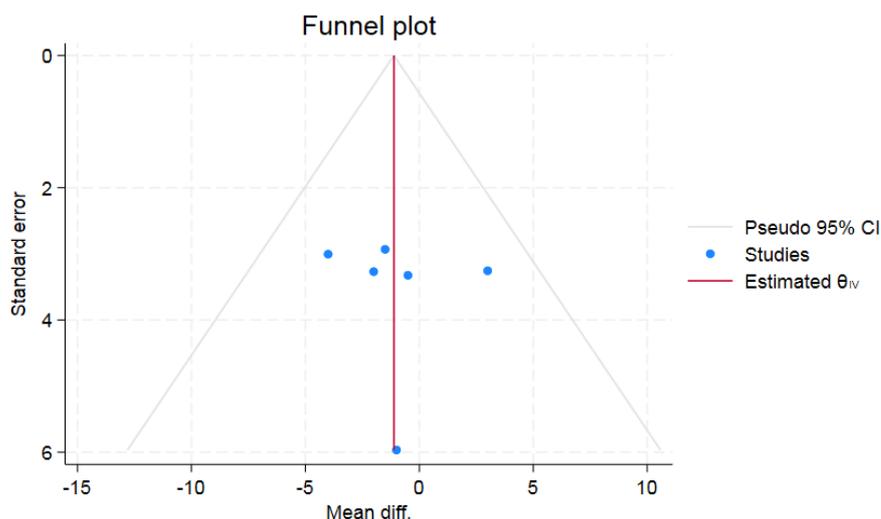
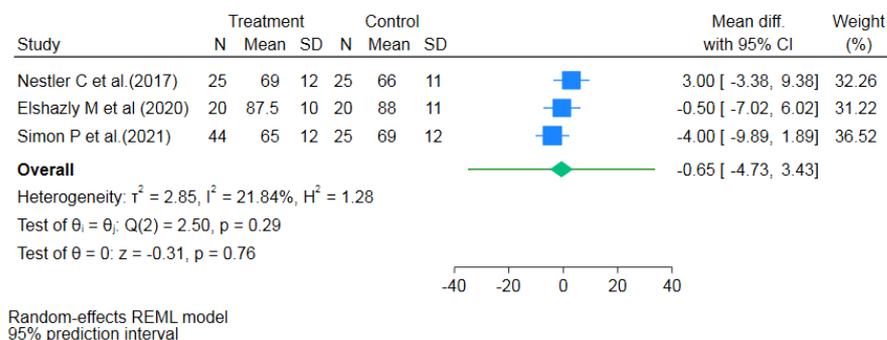


Рисунок 108 - Воронкообразная диаграмма предвзятости публикаций по ЧСС для LPEEP и HPEEP

**Примечания**

- 1 Воронкообразная диаграмма величины эффекта и стандартной ошибки величины эффекта для ЧСС при сравнении LPEEP и HPEEP.
- 2 Треугольные линии по обе стороны от сводной оценки представляют меры точности, такие как псевдо 95% доверительные интервалы.
- 3 Средняя сплошная линия указывает на общий эффект мета-анализа.
- 4 Каждая точка представляет отдельное исследование.



CI- доверительный интервал; SD- стандартное отклонение;  $I^2$ - отношение избыточной дисперсии к общей дисперсии

Рисунок 109 - Форрест-график для оценки прогностического интервала истинного эффекта ЧСС для LPEEP и iPEEP

**Примечания**

- 1 Данные представлены в виде стандартизированной средней разницы и 95% доверительных интервалов и 95% прогностических интервалов.
- 2 Ромб символизирует суммарную оценку, которая представляет собой совокупный размер эффекта всех включенных исследований. Она дает общую оценку разницы в ЧСС между низким РЕЕР и индивидуализированным РЕЕР.

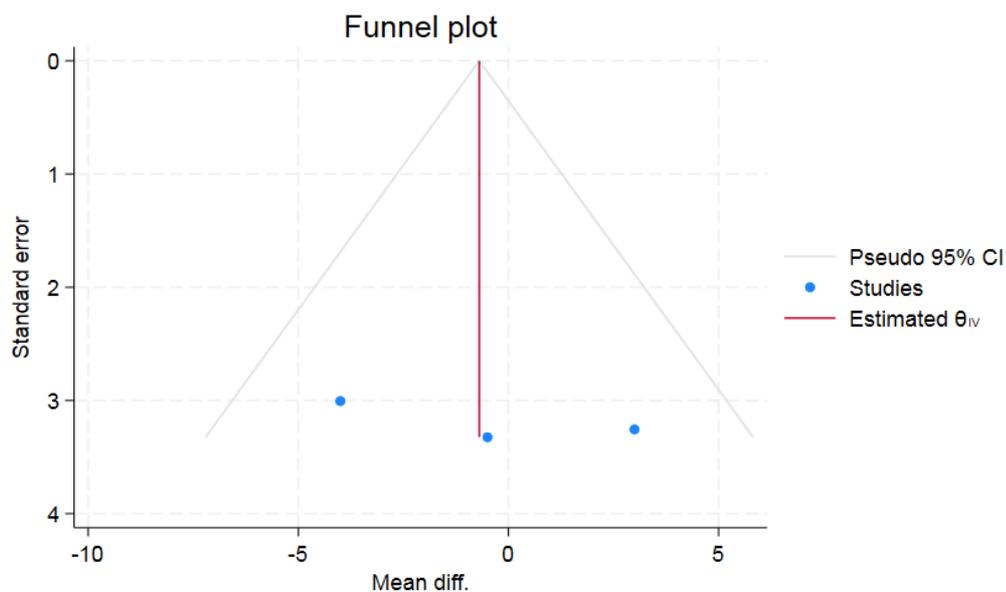


Рисунок 110 - Воронкообразная диаграмма предвзятости публикаций по ЧСС для LPEEP и iPEEP

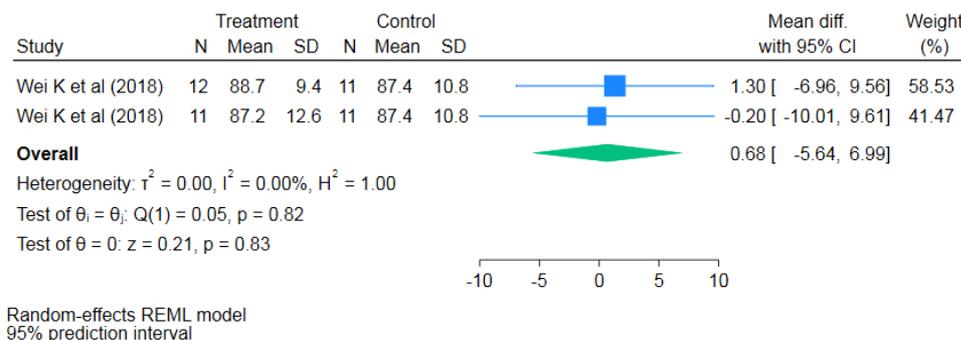
**Примечания**

1 Воронкообразная диаграмма величины эффекта и стандартной ошибки величины эффекта для ЧСС при сравнении LPEEP и iPEEP.

2 Треугольные линии по обе стороны от сводной оценки представляют меры точности, такие как псевдо 95% доверительные интервалы.

3 Средняя сплошная линия указывает на общий эффект мета-анализа.

4 Каждая точка представляет отдельное исследование.



CI- доверительный интервал; SD- стандартное отклонение;  $I^2$ - отношение избыточной дисперсии к общей дисперсии

Рисунок 111 - Форрест-график для оценки прогностического интервала истинного эффекта ЧСС для LPEEP и MPEEP

**Примечания**

1 Данные представлены в виде стандартизированной средней разницы и 95% доверительных интервалов и 95% прогностических интервалов.

2 Ромб символизирует суммарную оценку, которая представляет собой совокупный размер эффекта всех включенных исследований. Она дает общую оценку разницы в ЧСС между низким PEEP и умеренным PEEP.

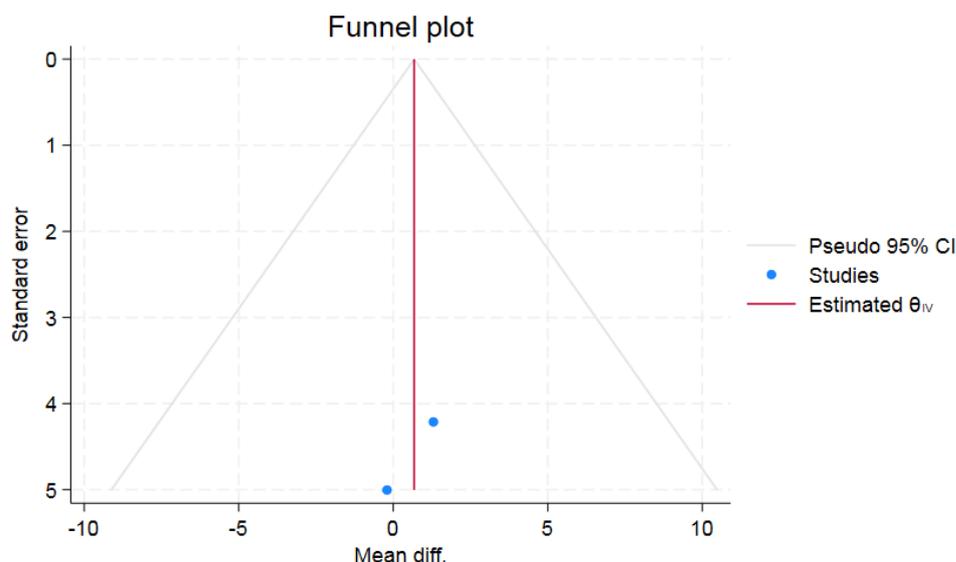


Рисунок 112 - Воронкообразная диаграмма предвзятости публикаций по ЧСС для LPEER и MPEER

#### Примечания

1 Воронкообразная диаграмма величины эффекта и стандартной ошибки величины эффекта для ЧСС при сравнении LPEER и MPEER.

2 Треугольные линии по обе стороны от сводной оценки представляют меры точности, такие как псевдо 95% доверительные интервалы.

3 Средняя сплошная линия указывает на общий эффект мета-анализа.

4 Каждая точка представляет отдельное исследование.

#### 3.2.9 Послеоперационные легочные осложнения

Методы выявления ПОЛО в разных исследованиях были неоднородны, поэтому мета-анализ не проводился. В целом, все исследования, за исключением Li et al. [147] и Elshazly et al. [24], не выявили различий в ПОЛО. В вышеупомянутых исследованиях было выявлено снижение частоты формирования послеоперационных ателектазов и ранней послеоперационной гипоксемии. Таким образом, у пациентов с ожирением, находящихся в положении обратного Тренделенбурга во время хирургического вмешательства, стратегии HPEER и iPEER, по сравнению с LPEER, улучшают оксигенацию, снижают движущее давление и увеличивают динамическую податливость респираторной системы. Однако эти улучшения варьируют в зависимости от индивидуальных факторов и не сопровождаются значимыми гемодинамическими нарушениями. Эффективность данных стратегий в сравнении с MPEER остаётся неубедительной.

### 3.2.10 Анализ P-кривой и уровень ложных совпадений (False Discovery Rate, FDR)

P-кривая помогает определить доказательную значимость исследований на основе распределения p-значений. Был использован анализ P-кривой, представленный Simonsohn U., который объединяет полную p-кривую и половинную p-кривую, чтобы сделать выводы о достоверности данных [152]. Были вычислены pp-значения (p-значения для p-значений в отдельных исследованиях) для каждого теста и преобразовали их в Z-баллы ( $N(0,1)$ ).  $Z = \Phi^{-1}(1-p)$ , где  $\Phi$  - стандартная нормальная кумулятивная функция распределения. Сумма этих Z-баллов, деленная на квадратный корень из числа включенных тестов, представляет собой Z-баллы для общего мета-анализа с соответствующим p-значением (метод Стоуфера - Stouffer's Method). Если половинный тест p-кривой для непрерывных данных имеет правосторонний характер при  $p < 0,05$  или оба теста - половинный и полный - имеют правосторонний характер при  $p < 0,1$ , то анализ p-кривой указывает на наличие убедительной доказательности.

Также использовался тест с P-кривой и мощностью 33%. Если кривая не имеет значительного наклона вправо, то этот тест помогает определить, имеет ли набор исследований доказательную ценность. Если кривая p-кривой значительно более пологая, чем кривая, полученная в исследованиях с мощностью 33 %, то считается, что результаты этих исследований не имеют достаточной убедительности. Если вероятность малого эффекта не отвергается, то p-кривая неубедительна, и необходимо больше значений p, чтобы определить, обладают ли исследования доказательной силой или нет.

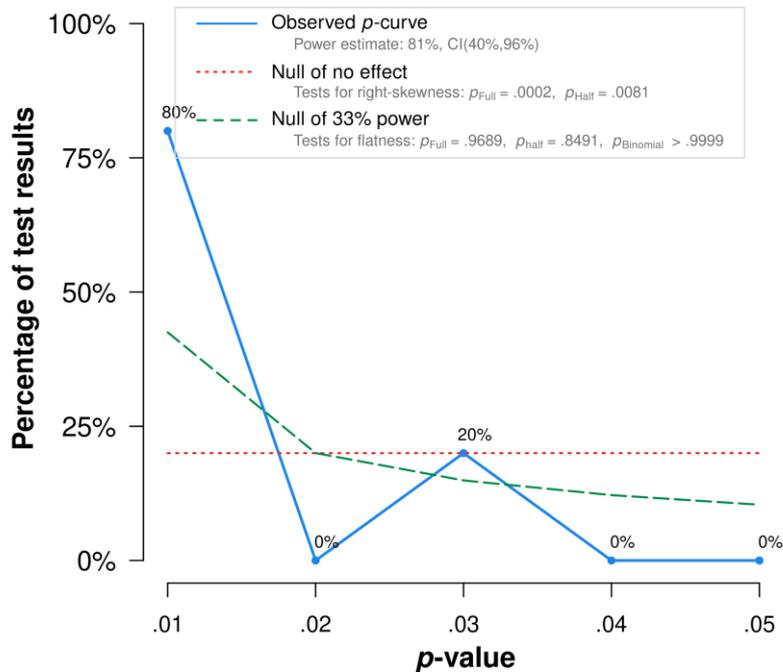
Кроме того, были оценены статистическая мощность и построен график зависимости между Z-оценкой Стоуфера (соответствие наблюдаемой p-кривой) и базовой мощностью. Этот график показывает, насколько согласуется наблюдаемая p-кривая с каждым возможным значением мощности в диапазоне от 5 до 99 %. Чтобы создать этот график, были рассчитаны pp-значения (значения p для p-кривой) для нуля, согласно

которому все исследования имеют заданный уровень мощности, и объединили эти  $p$ -значения с помощью метода Стоуффера, который утверждает, что наилучшее соответствие уровню мощности приведет к общему значению Stouffer  $Z=0$ ,  $p=0.5$ . Этот метод показывает абсолютное соответствие между ожидаемой и наблюдаемой  $p$ -кривой и рассчитывает доверительный интервал для мощности. Эта кривая означает, что если бы все исследования в наборе были действительно с рассчитанной мощностью, то в половине случаев бы была видна более плоская  $p$ -кривая, чем та, которую есть, а в половине случаев - более правосторонняя. Для построения доверительного интервала был обнаружен уровень мощности, который дает  $p=0,05$  и  $p=0,95$ .

Метод False Discovery Rate (FDR) контролирует множественные сравнения, оценивая долю ложноположительных результатов среди отвергнутых нулевых гипотез. Для определения FDR использовался метод Бенджамини-Хохберга, состоящий из трех этапов: 1) ранжирование  $p$ -значений, 2) корректировка  $p$ -значений по методу Бенджамини-Хохберга: скорректированное  $p$ -значение = текущее  $p$ -значение \* (общее количество  $p$ -значений/ранговое количество текущих  $p$ -значений), и 3) сравнение скорректированных значений с  $p=0,05$ . Если скорректированное значение  $p$ -value оставалось значимым, то исключалась возможность ложноположительных результатов.

#### 3.2.10.1 $PaO_2/FiO_2$

Половинный тест  $p$ -кривой имеет правый сдвиг с  $p=0,0081$ , а полный тест - правый сдвиг с  $p=0,002$ , что указывает на наличие доказательной силы.  $P$ -значение  $>0,05$  для 33%-ного теста мощности для полной и половинной  $p$ -кривой, а значение биномиального теста мощности  $>0,1$ , что не указывает на недостаточную доказательную силу или ее отсутствие (рисунок 113).



Note: The observed  $p$ -curve includes 5 statistically significant ( $p < .05$ ) results, of which 5 are  $p < .025$ . There were 3 additional results entered but excluded from  $p$ -curve because they were  $p > .05$ .

Рисунок 113- Результаты Р-кривой для исследований, измеряющих соотношение  $PaO_2/FiO_2$

Примечания

- 1 Синяя линия - р-кривая для включенных исследований с  $p < 0,05$ .
- 2 Красная пунктирная линия указывает на нулевое отсутствие эффекта (равномерная плоская р-кривая).
- 3 Зеленая пунктирная линия соответствует р-кривой, которая содержит доказательную базу и имеет мощность 33 %.

Оценка мощности составляет 81%, что означает, что если бы все исследования в наборе действительно имели мощность 81%, то в половине случаев бы увидели более плоскую р-кривую, чем та, которую видим, и в половине случаев бы увидели более изогнутую вправо кривую с 90% ДИ 40-96% (рисунок 114).

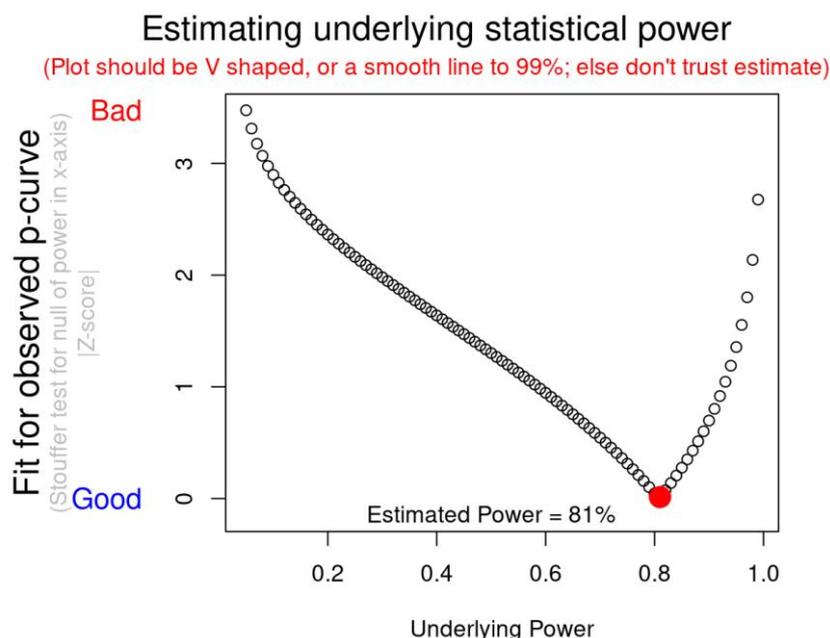


Рисунок 114- Связь между Z-оценкой Stouffer (показатель соответствия наблюдаемой р-кривой) и базовой мощностью для исследований, в которых измерялось соотношение  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$

Примечание- Наилучший уровень мощности приводит к общему показателю Стоуфера  $Z=0$ ,  $p=0,5$ .

P-значения оставались значимыми после корректировки FDR, что подтверждает устойчивость полученных результатов (рисунок 115).

## False Discovery Rate

Rank	ID	Original P value	Critical Value	Benjamini-Hochberg Adjusted P value	Significant using an FDR of 0.05?
1		0.001	0.008333333333333333	0.0015	Yes
2		0.001	0.016666666666666666	0.0015	Yes
3		0.001	0.025	0.0015	Yes
4		0.001	0.03333333333333333	0.0015	Yes
5		0.01	0.04166666666666667	0.012	Yes
6		0.02	0.05	0.02	Yes

[More details, including the source code used to produce these calculations, are available here.](#)

[Home](#) [Terms of Service](#) [About](#) [Privacy](#) [DMCA](#) False Discovery Rate © 2016 Carbocation Corporation

[Back to top](#)

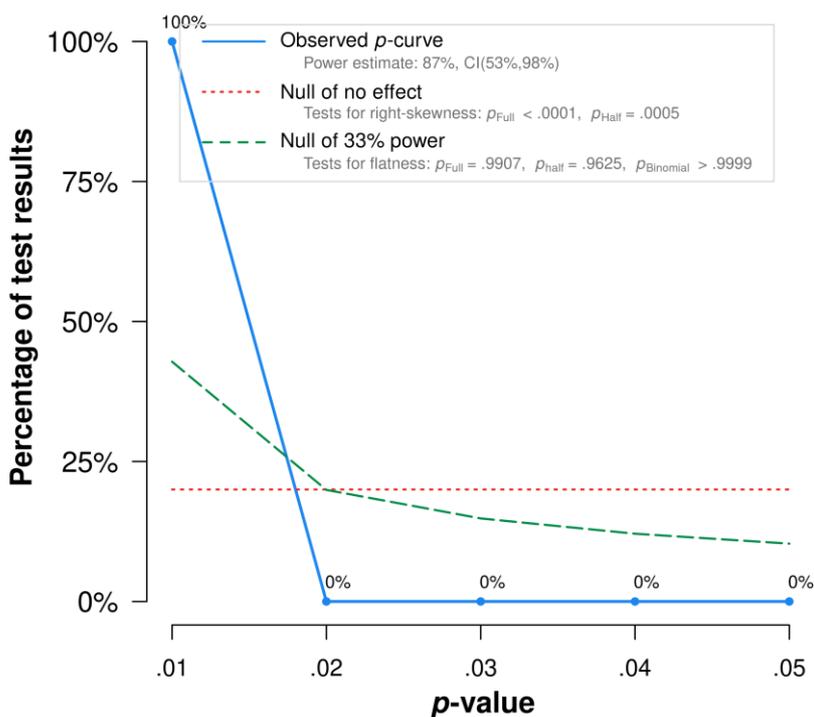
Рисунок 115- Анализ частоты ложных совпадений по методу Беньямина-Хохберга для исследований, измеряющих соотношение  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$

Эти результаты позволяют предположить, что эффект, наблюдаемый в исследованиях  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , скорее всего, является истинным, с минимальной ошибкой публикации и без серьезных проблем с ложноположительными

результатами. Однако пропущенные исследования (например, те, в которых не были указаны р-значения) могут оказывать незначительное влияние на общий уровень эффекта.

### 3.2.10.2 Динамическая податливость

Половинный тест р-кривой имеет правосторонний характер с  $p=0,0005$ , а полный тест - правосторонний характер с  $p < 0,0001$ , что указывает на наличие достаточной доказательной мощности. P-value  $> 0,05$  для 33%-ного теста мощности для полной и половинной р-кривой, а значение биномиального теста мощности  $> 0,1$ , что не указывает на недостаточную доказательную силу или ее отсутствие (рисунок 116).



Note: The observed p-curve includes 5 statistically significant ( $p < .05$ ) results, of which 5 are  $p < .025$ . There were 2 additional results entered but excluded from p-curve because they were  $p > .05$ .

Рисунок 116- Результаты Р-кривой для исследований по измерению Сдуп

#### Примечания

- 1 Синяя линия - р-кривая для включенных исследований с  $p < 0,05$ .
- 2 Красная пунктирная линия указывает на нулевое отсутствие эффекта (равномерная плоская р-кривая).
- 3 Зеленая пунктирная линия соответствует р-кривой, которая содержит доказательную ценность и имеет мощность 33%.

Оценка мощности составляет 87%, что означает, что если бы все исследования в наборе действительно имели мощность 87%, то в половине случаев бы увидели более плоскую р-кривую, чем та, которую видим, и в половине случаев бы увидели более правостороннюю кривую, с 90% CI 53-98% (рисунок 117).

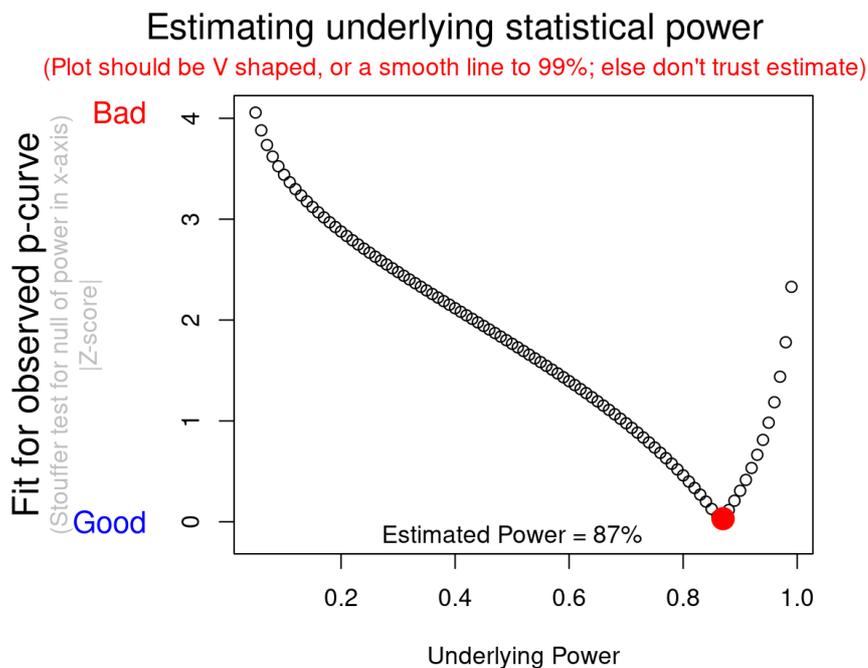


Рисунок 117- Взаимосвязь между Z-оценкой Стоуфера (соответствие наблюдаемой р-кривой) и базовой мощностью для исследований, измеряющих динамическое соответствие

Примечания- Наилучший уровень мощности приводит к общему показателю Стоуфера  $Z=0$ ,  $p=0,5$ .

P-values оставались значимыми после корректировки FDR, что подтверждает надежность полученных результатов (рисунок 118).

## False Discovery Rate

Rank	ID	Original P value	Critical Value	Benjamini-Hochberg Adjusted P value	Significant using an FDR of 0.05?
1		0.001	0.008333333333333333	0.0015	Yes
2		0.001	0.016666666666666666	0.0015	Yes
3		0.001	0.025	0.0015	Yes
4		0.001	0.03333333333333333	0.0015	Yes
5		0.008	0.04166666666666667	0.0096	Yes
6		0.06	0.05	0.06	No

[More details, including the source code used to produce these calculations, are available here.](#)

[Home](#) [Terms of Service](#) [About](#) [Privacy](#) [DMCA](#) False Discovery Rate © 2016 Carbocation Corporation

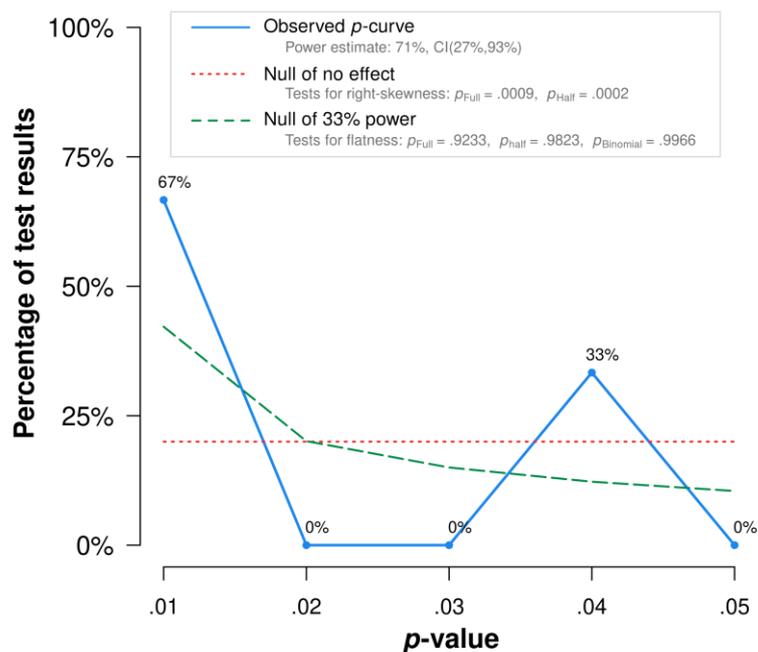
[Back to top](#)

### Рисунок 118- Анализ частоты ложных совпадений по методу Беньямина-Хохберга для исследований, измеряющих $C_{dyn}$

Эти результаты позволяют предположить, что эффекты, наблюдаемые в исследованиях, измеряющих  $C_{dyn}$ , скорее всего, являются подлинными, с минимальной ошибкой публикации и без серьезных проблем с ложноположительными результатами. Однако пропущенные исследования (например, те, в которых не были указаны  $p$ -значения) могут несколько повлиять на общий размер эффекта.

#### 3.2.10.3 Движущее давление

Половинный тест  $p$ -кривой имеет правый сдвиг с  $p=0,0002$ , а полный тест - правый сдвиг с  $p=0,0009$ , что указывает на наличие достаточной доказательной мощности.  $P$ -значение  $>0,05$  для 33%-ного теста мощности для полной и половинной кривой, а значение биномиального теста мощности  $>0,1$ , что не указывает на недостаточную доказательную силу или ее отсутствие (рисунок 119).



Note: The observed p-curve includes 6 statistically significant ( $p < .05$ ) results, of which 4 are  $p < .025$ . There were no non-significant results entered.

Рисунок 119- Результаты Р-кривой для исследований, измеряющих движущее давление

Примечания

- 1 Синяя линия - р-кривая для включенных исследований с  $p < 0,05$ .
- 2 Красная пунктирная линия указывает на нулевое отсутствие эффекта (равномерная плоская р-кривая).
- 3 Зеленая пунктирная линия соответствует р-кривой, которая содержит доказательную ценность и имеет мощность 33%.

Оценка мощности составляет 71%, что означает, что если бы все исследования в наборе действительно имели мощность 71%, то в половине случаев бы увидели более плоскую р-кривую, чем та, которую видим, и в половине случаев бы увидели более правостороннюю кривую с 90% ДИ 27-93% (рисунок 120).

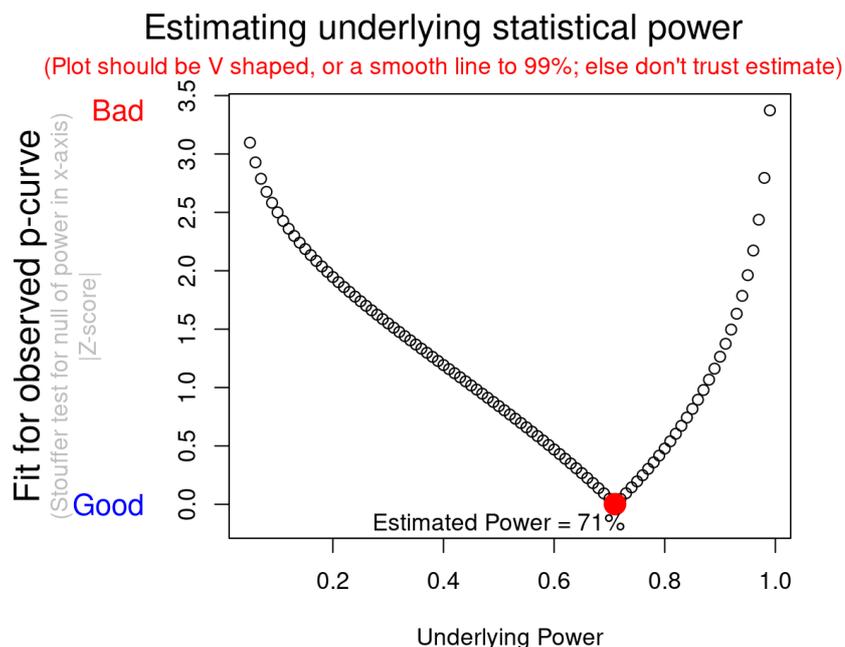


Рисунок 120- Взаимосвязь между Z-оценкой Стоуфера (соответствие наблюдаемой p-кривой) и базовой мощностью для исследований, измеряющих движущее давление

Примечание- Наилучший уровень мощности приводит к общему показателю Стоуфера  $Z=0$ ,  $p=0,5$ .

P-значения оставались значимыми после корректировки FDR, что подтверждает достоверность полученных результатов (рисунок 121).

## False Discovery Rate

Rank	ID	Original P value	Critical Value	Benjamini-Hochberg Adjusted P value	Significant using an FDR of 0.05?
1		0.001	0.008333333333333333	0.0015	Yes
2		0.001	0.016666666666666666	0.0015	Yes
3		0.001	0.025	0.0015	Yes
4		0.001	0.03333333333333333	0.0015	Yes
5		0.04	0.04166666666666667	0.04	Yes
6		0.04	0.05	0.04	Yes

[More details, including the source code used to produce these calculations, are available here.](#)

Рисунок 121- Анализ частоты ложных совпадений по методу Беньямина-Хохберга для исследований, измеряющих движущее давление

Эти результаты позволяют предположить, что эффекты, наблюдаемые в исследованиях по измерению движущего давления, скорее всего, являются подлинными, с минимальной ошибкой публикации и без серьезных проблем с

ложноположительными результатами. Однако пропущенные исследования (например, те, в которых не были указаны р-значения) могут несколько повлиять на общий размер эффекта.

### 3.2.10.4 Пиковое инспираторное давление

Половинный тест р-кривой имеет правый сдвиг при  $p=0,0005$ , а полный тест - правый сдвиг при  $p < 0,0001$ , что указывает на наличие доказательной силы. Р-значение  $>0,05$  для 33%-ного теста мощности для полной и половинной р-кривой, а значение биномиального теста мощности  $>0,1$ , что не указывает на недостаточную доказательную силу или ее отсутствие (рисунок 122).

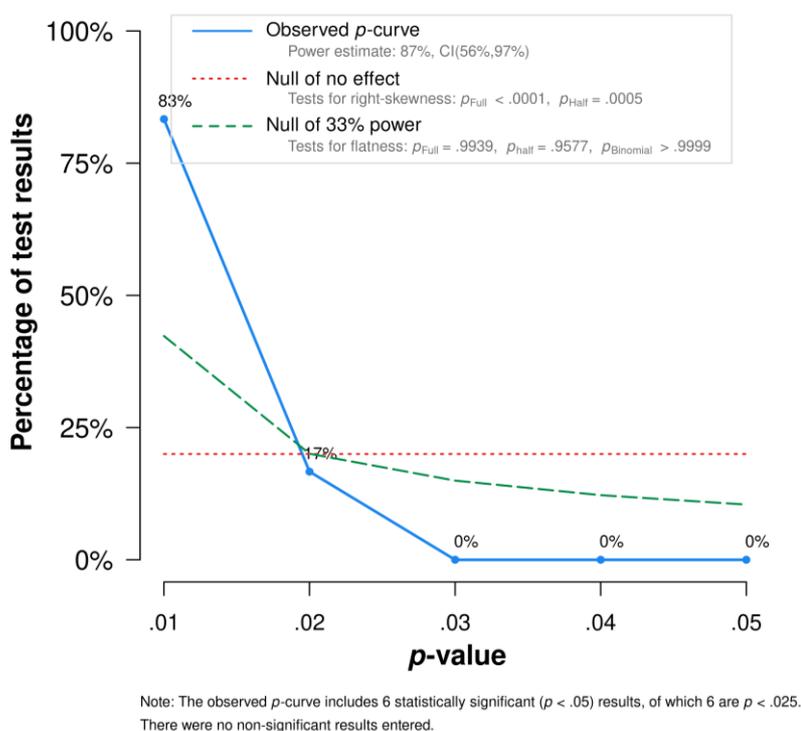


Рисунок 122- Результаты Р-кривой для исследований, в которых измерялось PIP

#### Примечания

- 1 Синяя линия - р-кривая для включенных исследований с  $p < 0,05$ .
- 2 Красная пунктирная линия указывает на нулевое отсутствие эффекта (равномерная плоская р-кривая).
- 3 Зеленая пунктирная линия соответствует р-кривой, которая содержит доказательную ценность и имеет мощность 33 %.

Оценка мощности составляет 87%, что означает, что если бы все исследования в наборе действительно имели мощность 87%, то в половине случаев бы увидели более плоскую р-кривую, чем та, которую видим, и в половине

случаев бы увидели более правостороннюю кривую, с 90% CI 56-97% (рисунок 123).

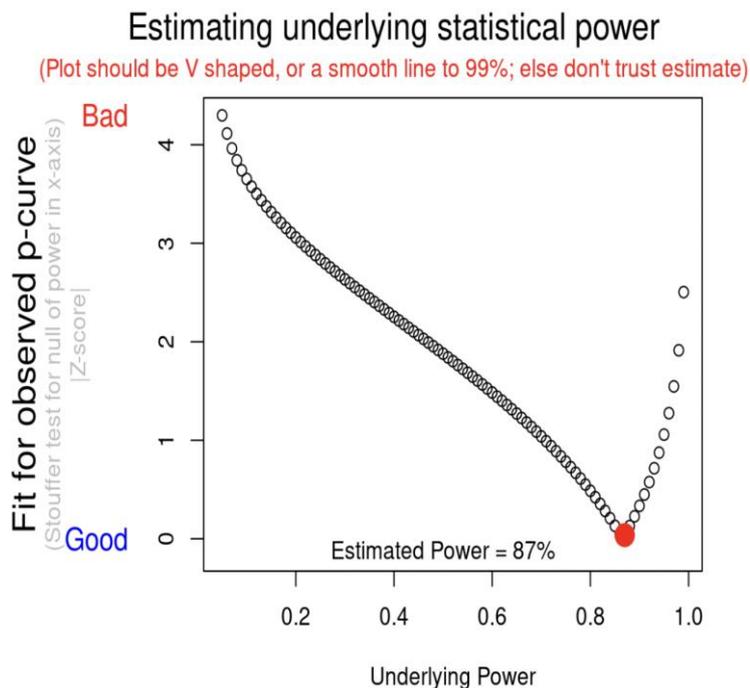


Рисунок 123- Взаимосвязь между Z-оценкой Стоуфера (соответствие наблюдаемой p-кривой) и базовой мощностью для исследований, измеряющих PIP

Примечание- Наилучший уровень мощности приводит к общему показателю Стоуфера  $Z=0$ ,  $p=0,5$ .

P-значения оставались значимыми после корректировки FDR, что подтверждает устойчивость полученных результатов (рисунок 124).

## False Discovery Rate

Rank	ID	Original P value	Critical Value	Benjamini-Hochberg Adjusted P value	Significant using an FDR of 0.05?
1		0.001	0.008333333333333333	0.0015	Yes
2		0.001	0.016666666666666666	0.0015	Yes
3		0.001	0.025	0.0015	Yes
4		0.001	0.03333333333333333	0.0015	Yes
5		0.01	0.04166666666666667	0.012	Yes
6		0.02	0.05	0.02	Yes

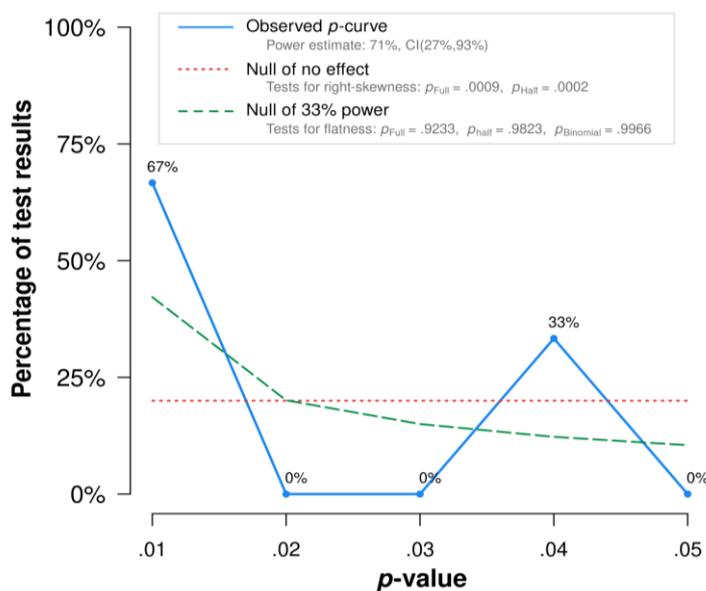
[More details, including the source code used to produce these calculations, are available here.](#)

Рисунок 124- Анализ частоты ложных совпадений по методу Беньямина-Хохберга для исследований, измеряющих PIP

Эти результаты позволяют предположить, что эффект, наблюдаемый в исследованиях, в которых измерялось PIP, скорее всего, является истинным, с минимальной ошибкой публикации и без серьезных проблем с ложноположительными результатами. Однако пропущенные исследования (например, те, в которых не были указаны р-значения) могут несколько повлиять на общий размер эффекта.

### 3.2.10.5 Давление плато

Половинный тест р-кривой имеет правый сдвиг с  $p=0,0002$ , а полный тест - правый сдвиг с  $p=0,0009$ , что указывает на наличие достаточной доказательной мощности. Р-значение  $>0,05$  для 33%-ного теста мощности для полной и половинной р-кривой, а значение биномиального теста мощности  $>0,1$ , что не указывает на недостаточную доказательную мощность или ее отсутствие (рисунок 125).



Note: The observed p-curve includes 6 statistically significant ( $p < .05$ ) results, of which 4 are  $p < .025$ . There were 2 additional results entered but excluded from p-curve because they were  $p > .05$ .

Рисунок 125- Результаты Р-кривой для исследований, измеряющих Pplateau

Примечания:

- 1 Синяя линия - р-кривая для включенных исследований с  $p < 0,05$ .
  - 2 Красная пунктирная линия указывает на нулевое отсутствие эффекта (равномерная плоская р-кривая).
  - 3 Зеленая пунктирная линия соответствует р-кривой, которая содержит доказательную ценность и имеет мощность 33 %.
- Оценка мощности составляет 71 %, что означает, что если бы все исследования в наборе действительно имели мощность 71 %, то в половине случаев бы

увидели более плоскую р-кривую, чем та, которую видим, и в половине случаев бы увидели более правостороннюю кривую, с 90 %-ным CI 27-93 % (рисунок 126).

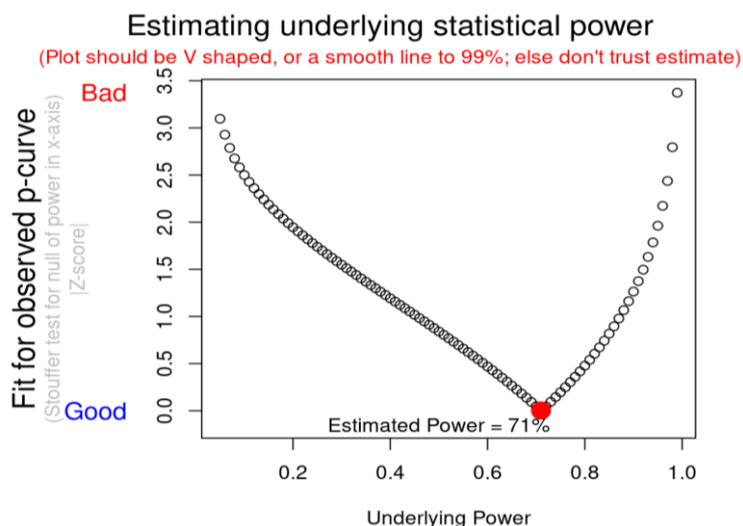


Рисунок 126- Взаимосвязь между Z-оценкой Стоуфера (соответствие наблюдаемой р-кривой) и базовой мощностью для исследований, измеряющих Pplateau

Примечание- Наилучший уровень мощности приводит к общему показателю Стоуфера Z=0, p=0,5.

P-значения оставались значимыми после корректировки FDR, что подтверждает устойчивость полученных результатов (рисунок 127).

## False Discovery Rate

Rank	ID	Original P value	Critical Value	Benjamini-Hochberg Adjusted P value	Significant using an FDR of 0.05?
1		0.001	0.00625	0.002	Yes
2		0.001	0.0125	0.002	Yes
3		0.001	0.018750000000000003	0.002	Yes
4		0.001	0.025	0.002	Yes
5		0.029	0.03125	0.045714285714285714	Yes
6		0.04	0.037500000000000006	0.045714285714285714	Yes
7		0.04	0.043750000000000004	0.045714285714285714	Yes
8		0.22	0.05	0.22	No

[More details, including the source code used to produce these calculations, are available here.](#)

[Home](#) [Terms of Service](#) [About](#) [Privacy](#) [DMCA](#) False Discovery Rate © 2016 Carbocation Corporation

[Back to top](#)

Рисунок 127- Анализ частоты ложных совпадений по методу Беньямина-Хохберга для исследований, измеряющих Pplateau

Эти результаты позволяют предположить, что эффект, наблюдаемый в исследованиях, в которых измерялось PIP, скорее всего, является истинным, с

минимальной ошибкой публикации и без серьезных проблем с ложноположительными результатами. Однако пропущенные исследования (например, те, в которых не были указаны р-значения) могут несколько повлиять на общий размер эффекта.

Все исследования имели незначимые р-значения для АДср и ЧСС. Эти значения превышали пороговое значение р-value менее 0,05 для проведения анализа FDR и P-кривой.

### 3.3 Результаты клинического исследования

Базовые характеристики исследуемых групп представлены в Таблице 3. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела (ВМІ), весу, росту и наличию курящих участников. По половому признаку в обеих группах преобладают женщины (80% в основной группе и 73% в контрольной группе.) Статистической разницы по полу в группах нет. По курению также в обеих группах статистической разницы нет. В группе iPEEP было 6 мужчин и 24 женщины, в то время как в группе PEEP5 – 8 мужчин и 22 женщины. Статистический анализ показал отсутствие значимых различий по половому составу между группами ( $p = 0,545$ ). Средний возраст участников в группе iPEEP составил  $42,46 \pm 12,29$  лет, тогда как в группе PEEP5 –  $47,37 \pm 14,02$  лет. Различие в возрасте между группами не было статистически значимым ( $p = 0,14$ ). Средний индекс массы тела (ВМІ) участников в группе iPEEP составил  $25,91 \pm 3,05$  кг/м<sup>2</sup>, а в группе PEEP5 –  $25,26 \pm 3,58$  кг/м<sup>2</sup>, что также не выявило значимых различий ( $p = 0,49$ ). Средний вес участников в группе iPEEP был  $71,70 \pm 11,91$  кг, тогда как в группе PEEP5 –  $67,53 \pm 11,39$  кг. Различия в весе между группами не были статистически значимыми ( $p = 0,293$ ). Средний рост участников в группе iPEEP составил  $166,03 \pm 8,48$  см, а в группе PEEP5 –  $163,33 \pm 6,90$  см. Статистический анализ не выявил значимых различий по росту между группами ( $p = 0,41$ ). Количество курящих участников в группе iPEEP было 5, в то время как в группе PEEP5 – 6 ( $p = 0,74$ ). Таким образом, базовые характеристики исследуемых групп не имели статистически значимых различий, что указывает на их сопоставимость и позволяет проводить дальнейший анализ влияния различных стратегий ИВЛ на показатели гемодинамики, оксигенации, вентиляции и биомеханики респираторной системы у пациентов во время лапароскопической холецистэктомии.

Таблица 3- Основные характеристики групп пациентов

Характеристики	iPEEP	PEEP5	P
Пол (М/Ж)	6/24	8/22	0,54
Возраст, лет	42,46/12,29	47,37/ 14,02	0,14
ВМІ, kg/m <sup>2</sup> , SD	25,91/ 3,05	25,26/ 3,58	0,49
Вес, кг	71,70/ 11,91	67,53/ 11,39	0,29
Рост, см	166,03/ 8,48	163,33/ 6,90	0,41
Курение, да/нет	5/25	6/24	0,74
Примечания 1 Данные представлены как среднее ± SD. 2 ВМІ - индекс массы тела, 3 Ж - женщина, М - мужчина.			

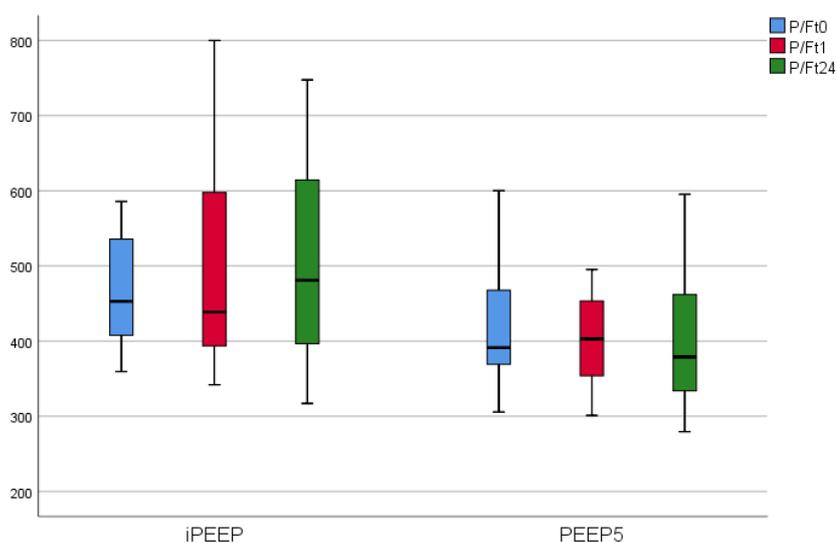
Показатель P/F в различные моменты времени значительно различался между группами (рисунок 128) [175]. В момент t<sub>0</sub> медиана P/F в группе iPEEP составила 452,85 (Q1-Q3: 406,19–547,61), тогда как в группе PEEP5 этот показатель составил 391,19 (Q1-Q3: 367,14–470,95), с р-значением 0,02. В момент t<sub>1</sub> медиана P/F в группе iPEEP была 438,57 (Q1-Q3: 393,33–614,28) по сравнению с 402,85 (Q1-Q3: 353,09–455,83) в группе PEEP5, с р-значением 0,02. В момент t<sub>24</sub> медиана P/F в группе iPEEP составила 480,95 (Q1-Q3: 385,23–619,04), тогда как в группе PEEP5 этот показатель был 378,80 (Q1-Q3: 333,80-463,09), с р-значением 0,01.

Значение PaO<sub>2</sub> в различные моменты времени также значительно различалось между группами. В момент t<sub>0</sub> медиана PaO<sub>2</sub> в группе iPEEP составила 95,10 (Q1-Q3: 85,30–115,00), по сравнению с 82,15 (Q1-Q3: 77,10–98,90) в группе PEEP5, с р-значением 0,02. В момент t<sub>1</sub> медиана PaO<sub>2</sub> в группе iPEEP была 92,10 (Q1-Q3: 82,60–129,00) по сравнению с 84,60 (Q1-Q3: 74,15–95,72) в группе PEEP5, с р-значением 0,02. В момент t<sub>24</sub> медиана PaO<sub>2</sub> в группе iPEEP

составила 101,00 (Q1-Q3: 80,90–130,00), тогда как в группе РЕЕР5 этот показатель был 79,55 (Q1-Q3: 70,10–97,25), с р-значением 0,01.

Значение  $PaCO_2$  не показало значительных различий между группами в любой момент времени. В момент  $t_0$  медиана  $PaCO_2$  в группе iРЕЕР составила 33,30 (Q1-Q3: 32,20–35,60) по сравнению с 35,95 (Q1-Q3: 32,97–38,95) в группе РЕЕР5, с р-значением 0,067. В момент  $t_1$  медиана  $PaCO_2$  в группе iРЕЕР была 34,00 (Q1-Q3: 33,00–36,70) по сравнению с 36,35 (Q1-Q3: 33,07–39,20) в группе РЕЕР5, с р-значением 0,164. В момент  $t_{24}$  медиана  $PaCO_2$  в группе iРЕЕР составила 34,40 (Q1-Q3: 32,40–35,80) по сравнению с 34,70 (Q1-Q3: 32,67–36,57) в группе РЕЕР5, с р-значением 0,554.

Таким образом, группа iРЕЕР показала значительно лучшие показатели оксигенации (отношение  $P/F$  и  $PaO_2$ ) во все моменты времени по сравнению с группой РЕЕР5. Однако значимых различий в парциальном давлении углекислого газа в артериальной крови ( $PaCO_2$ ) между группами не было.



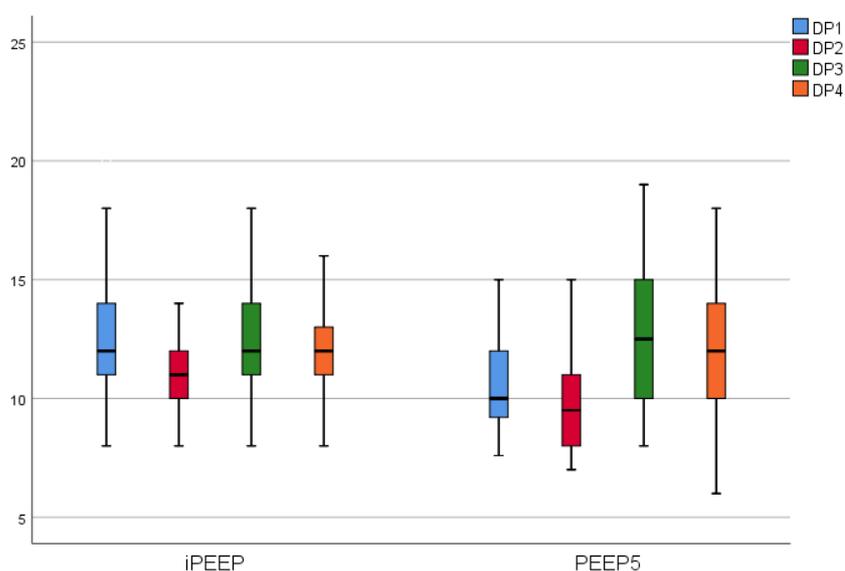
$t_0$  - перед началом операции;  $t_1$  - 1 час после операции;  $t_{24}$  - 24 часа после операции

Рисунок 128- Параметры оксигенации

Примечание-  $P/F$  - отношение парциального давления кислорода в артериальной крови ( $PaO_2$ ) к инспираторной фракции кислорода ( $FiO_2$ ) является показателем фракции легочного шунта.

Показатели  $DP$  и  $Cstat$  в различные моменты времени представлены на графиках (рисунки 129, 130) [175]. В момент  $t_1$  медиана  $DP$  в группе iРЕЕР составила 12,00 (Q1-Q3: 11,000-14,25), в то время как в группе РЕЕР5 этот

показатель составил 10,00 (Q1-Q3: 9,075-12,00), с р-значением 0,04. В момент t2 медиана управляющего давления в группе iPEEP была 11,00 (Q1-Q3: 10,000–12,00), по сравнению с 9,5 (Q1-Q3: 8,000–11,00) в группе PEEP5, с р-значением 0,008. В момент t3 медиана управляющего давления в группе iPEEP составила 12,00 (Q1-Q3: 11,00–14,00), тогда как в группе PEEP5 этот показатель был 12,50 (Q1-Q3: 10,00–15,00), с р-значением 0,846. В момент t4 медиана управляющего давления в группе iPEEP составила 12,00 (Q1-Q3: 10,75–13,25), тогда как в группе PEEP5 этот показатель был 12,00 (Q1-Q3: 10,00–14,00), с р-значением 0,95.

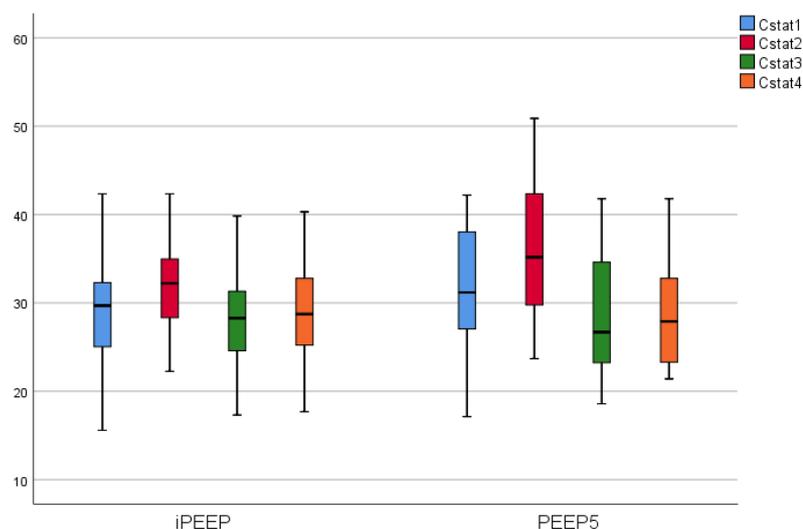


1 - после интубации в отсутствие внешнего РЕЕР (t1); 2 - рандомизация и 5 минут после применения РЕЕР (t2); 3 - через 5 минут после наложения пневмоперитонеума (t3); 4 - через 5 минут обратное положение Тренделенбурга и смена положения (t4)

Рисунок 129- Параметры движущего давления

Показатели Cstat не показали значительных различий между группами. В момент t1 медиана Cstat в группе iPEEP составила 29,70 (Q1-Q3: 24,88-32,84) по сравнению с 31,18 (Q1-Q3: 26,756-35,77) в группе PEEP5, с р-значением 0,18. В момент t2 медиана Cstat в группе iPEEP была 32,21 (Q1-Q3: 28,29–35,27) по сравнению с 35,18 (Q1-Q3: 29,18-42,68) в группе PEEP5, с р-значением 0,07. В момент t3 медиана Cstat в группе iPEEP составила 28,27 (Q1-Q3: 24,49–31,54), тогда как в группе PEEP5 этот показатель был 26,69 (Q1-Q3: 23,20–34,70), с р-значением 0,75. В момент t4 медиана Cstat в группе iPEEP

составила 28,73 (Q1-Q3: 25,22–33,47), тогда как в группе РЕЕР5 этот показатель был 27,90 (Q1-Q3: 23,28-33,05), с р-значением 0,48.



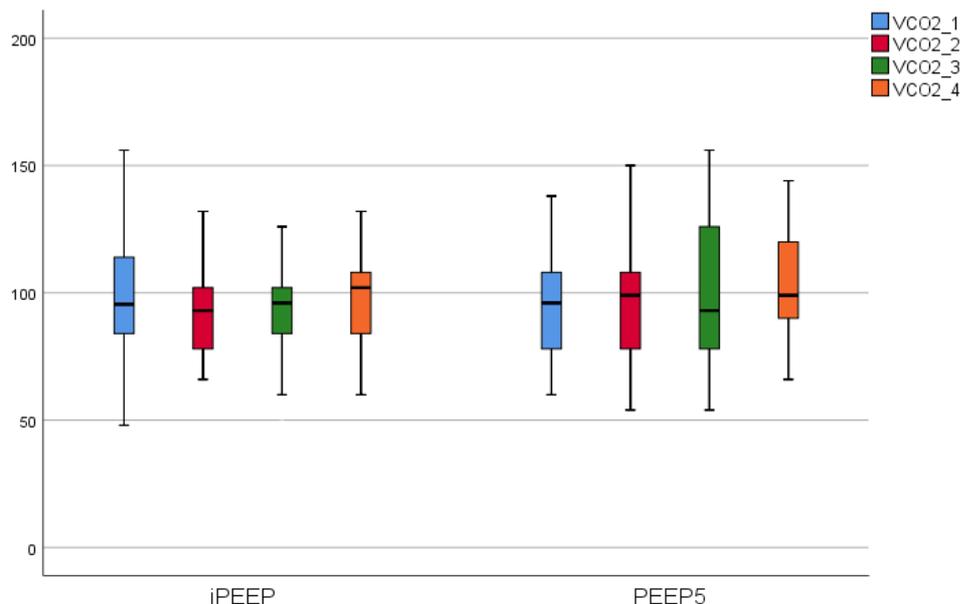
1 - после интубации в отсутствие внешнего РЕЕР (t1); 2 - рандомизация и 5 минут после применения РЕЕР (t2); 3 - через 5 минут после наложения пневмоперитонеума (t3); 4 - через 5 минут обратное положение Тренделенбурга и смена положения (t4)

Рисунок 130- Параметры статической податливости легких

Таким образом, группа iРЕЕР показала значительно более высокое значение DP в моменты t1 и t2 по сравнению с группой РЕЕР5. Однако значимых различий в Cstat между группами в исследуемые моменты времени не было.

Параметры вентиляции и объемов дыхания ( $VCO_2$ ,  $PetCO_2$ , EELV) в различные моменты времени представлены на графиках (рисунки 131-133).

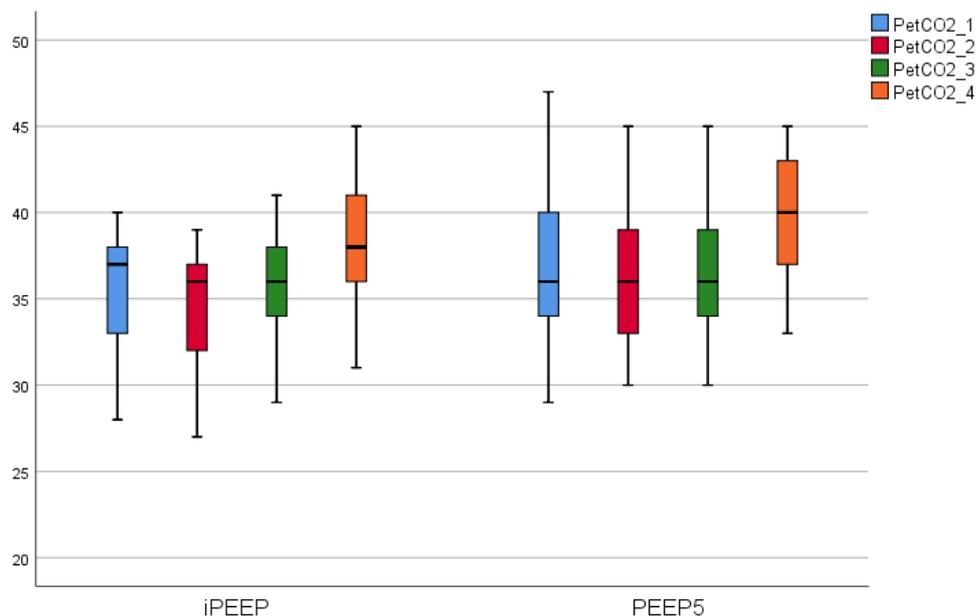
Показатели  $VCO_2$  не показали статистически значимых различий между группами. Например, медианы  $VCO_2$  в моменты времени t1, t2, t3 и t4 были схожи между группами iРЕЕР и РЕЕР5 ( $p > 0,64$ ).



1 - после интубации в отсутствие внешнего РЕЕР (t1); 2 - рандомизация и 5 минут после применения РЕЕР (t2); 3 - через 5 минут после наложения пневмоперитонеума (t3); 4 - через 5 минут обратное положение Тренделенбурга и смена положения (t4)

Рисунок 131- Параметры объема CO<sub>2</sub>

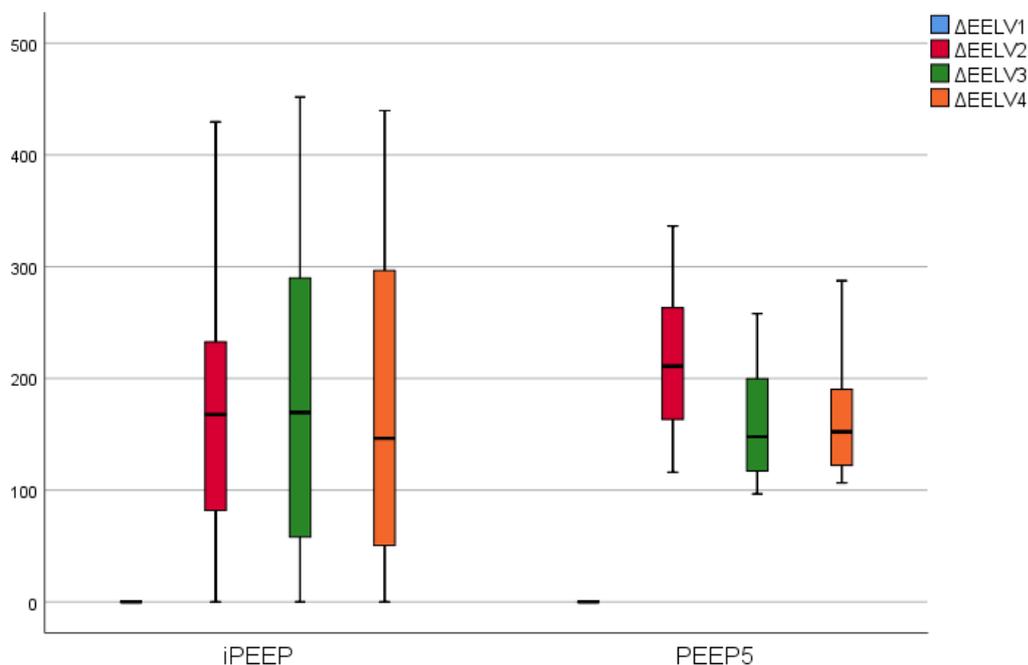
Показатели PetCO<sub>2</sub> также не показали статистически значимых различий между группами. Например, медианы PetCO<sub>2</sub> в моменты времени t1, t2, t3 и t4 были сравнимы между группами iPEEP и РЕЕР5 (p > 0,08).



1 - после интубации в отсутствие внешнего РЕЕР (t1); 2 - рандомизация и 5 минут после применения РЕЕР (t2); 3 - через 5 минут после наложения пневмоперитонеума (t3); 4 - через 5 минут обратное положение Тренделенбурга и смена положения (t4)

Рисунок 132- Параметры парциального давления CO<sub>2</sub> в конце выдоха

Объем конечного выдоха легких (EELV) не отличался статистически значимо между группами. В моменты времени t2, t3 и t4 медианы EELV в группе iPEEP были сопоставимы с медианами в группе PEEP5 ( $p > 0,09$ ).



1 - после интубации в отсутствие внешнего PEEP (t1); 2 - рандомизация и 5 минут после применения PEEP (t2); 3 - через 5 минут после наложения пневмоперитонеума (t3); 4 - через 5 минут обратное положение Тренделенбурга и смена положения (t4)

Рисунок 133- Параметры конечно-экспираторного объема легких

В ходе проведённого исследования обращает на себя внимание выраженная индивидуальная вариабельность в определении оптимального уровня PEEP даже у пациентов без ожирения, находившихся в положении обратного Тренделенбурга при лапароскопической холецистэктомии. Ниже представлены два характерных клинических наблюдения, иллюстрирующих данный феномен.

Пациентка 40 лет, масса тела 63 кг, рост 169 см, индекс массы тела (ИМТ) 22 кг/м<sup>2</sup>, ASA II, без сопутствующей кардиореспираторной патологии, поступила для плановой лапароскопической холецистэктомии по поводу калькулёзного холецистита. Пациентка была рандомизирована в основную группу исследования (iPEEP). На исходном этапе (t0) за час до операции зафиксированы: PaO<sub>2</sub> 80 мм рт. ст., PaCO<sub>2</sub> 34 мм рт. ст., P/F = 320. После

стандартной индукции (пропофол 2 мг/кг, фентанил 0,15 мг/кг, рокуроний 0,6 мг/кг) и интубации трахеи начата вентиляция в режиме VCV (TV 6 мл/кг идеальной массы тела, FiO<sub>2</sub> 0,5, EtCO<sub>2</sub> поддерживалось в пределах 34–38 мм рт. ст.) на аппарате Hamilton-C2. После интубации трахеи (t1) при РЕЕР 0 см H<sub>2</sub>O зафиксированы: SpO<sub>2</sub> 90%, Cstat 29 мл/см H<sub>2</sub>O, среднее АД 85 мм рт. ст., ЧСС 78 уд/мин. Во время пошагового титрования РЕЕР (с шагом 1 см H<sub>2</sub>O) отмечено постепенное улучшение показателей оксигенации. При уровне РЕЕР 8 см H<sub>2</sub>O SpO<sub>2</sub> составила 94%, Cstat увеличился до 31 мл/см H<sub>2</sub>O. Максимальное улучшение достигнуто при РЕЕР 12 см H<sub>2</sub>O: SpO<sub>2</sub> стабилизировалась на уровне 97–98%, Cstat — 34 мл/см H<sub>2</sub>O. Гемодинамика оставалась стабильной, значимого снижения АД и ЧСС не отмечено. Через 1 час после операции PaO<sub>2</sub> сохранялся на уровне 92 мм рт. ст., PaCO<sub>2</sub> 36 мм рт. ст., P/F — 438. Через 24 часа показатели газообмена также оставались выше по сравнению с контрольной группой: PaO<sub>2</sub> — 101 мм рт. ст., P/F — 481, при стабильных параметрах гемодинамики. Данное наблюдение демонстрирует, что даже у пациента с нормальным ИМТ может возникать необходимость применения относительно высокого уровня РЕЕР для оптимизации вентиляции и газообмена, что согласуется с данными Pereira et al. (2018) и результатами исследования PROBESE (2019), показавшими широкий разброс оптимального уровня РЕЕР (от 6 до 16 см H<sub>2</sub>O) у разных пациентов [29, 159]. Другой случай продемонстрировал противоположную клиническую картину. Пациент 55 лет, масса тела 75 кг, рост 176 см, ИМТ 24 кг/м<sup>2</sup>, ASA II, также поступил для выполнения лапароскопической холецистэктомии. Пациент был рандомизирован в основную группу (iPEEP). После стандартной индукции и интубации проведена вентиляция в режиме VCV (TV 6 мл/кг идеальной массы тела, FiO<sub>2</sub> 0,5, EtCO<sub>2</sub> 34–38 мм рт. ст.). Исходно показатели газообмена были удовлетворительными: PaO<sub>2</sub> 94 мм рт. ст., P/F — 470, PaCO<sub>2</sub> 35 мм рт. ст. После индукции, интубации трахеи и начале искусственной вентиляции легких при РЕЕР 0 см H<sub>2</sub>O показатели оказались удовлетворительными: SpO<sub>2</sub> 97%, Cstat 33 мл/см H<sub>2</sub>O. На протяжении интраоперационного титрования повышение

РЕЕР не привело к улучшению показателей газообмена и мониторинга, напротив, отмечалась тенденция к снижению среднего АД (с 90 до 82 мм рт. ст. при РЕЕР 6 см H<sub>2</sub>O), при некотором снижении уровня SpO<sub>2</sub> до 94% и Cstat до 30 мл/см H<sub>2</sub>O. Через 1 час после операции показатели газообмена оставались стабильными: PaO<sub>2</sub> 92 мм рт. ст., P/F — 445. Через 24 часа PaO<sub>2</sub> составил 90 мм рт. ст., P/F — 439, SpO<sub>2</sub> удерживалась на уровне 96–97% без дополнительных манипуляций, гемодинамика оставалась стабильной. Таким образом, у данного пациента оптимальным оказался нулевой уровень РЕЕР, позволяющий поддерживать адекватный газообмен и вентиляцию при минимальном влиянии на гемодинамику. Этот результат согласуется с данными систематического обзора и мета-анализа (Briel et al., 2010), показавшего сопоставимость низких (0–2 см H<sub>2</sub>O) и умеренных (5–8 см H<sub>2</sub>O) уровней РЕЕР у пациентов без ОРДС в отношении исходов и параметров вентиляции [75].

Сравнительный анализ данных клинических наблюдений демонстрирует высокую межиндивидуальную вариабельность потребности в РЕЕР у пациентов с нормальным ИМТ. В первом случае требовался относительно высокий уровень РЕЕР (12 см H<sub>2</sub>O) для достижения оптимальных параметров газообмена, во втором — пациент сохранял стабильные показатели при РЕЕР 0 см H<sub>2</sub>O, а его повышение сопровождалось лишь отрицательными эффектами. Полученные данные подтверждают необходимость персонализированного подхода к выбору стратегии вентиляции и невозможность универсальной рекомендации фиксированного уровня РЕЕР для всех пациентов.

При лапароскопической холецистэктомии в положении обратного Тренделенбурга фиксированный РЕЕР в 5 см H<sub>2</sub>O часто оказывается достаточным. Однако в некоторых случаях индивидуальная настройка РЕЕР может быть более эффективной. Проведенное исследование показало, что титрование РЕЕР на основе персонализированных данных значительно улучшает периоперационную оксигенацию, не оказывая отрицательного влияния на дыхательную биомеханику.

## 4 Обсуждение

### 4.1 Мета-анализ у пациентов без ожирения

Искусственная вентиляция легких с миоплегией во время наркоза способствует формированию ателектазов, закрытию дыхательных путей и, как следствие, вызывает гипоксемию [153]. Эти осложнения могут повысить риск послеоперационных легочных осложнений [154]. Обсервационное физиологическое исследование у пациентов под общей анестезией без заболеваний легких показало увеличение плеврального давления и снижение податливости респираторной системы у пациентов с ожирением по сравнению с пациентами с нормальным весом [106]. Лапароскопическая хирургия приводит к повышению внутрибрюшного давления, что может привести к повышению плеврального давления примерно на 50% от внутрибрюшного давления [155]. Использование более высокого РЕЕР во время наркоза с маневрами рекрутирования может предотвратить формирование ателектазов [119], улучшить податливость респираторной системы [156] и предотвратить ателектотравму [122].

Пациенты, подвергающиеся лапароскопической хирургии, находятся в группе высокого риска развития послеоперационных легочных осложнений, включая ателектазы, пневмонию и гипоксемию. Таким образом, стратегия более высокого РЕЕР у этих пациентов, вероятно, может снизить частоту или степень этих осложнений. Это первый систематический обзор и мета-анализ, проведенный для изучения связи между разными уровнями РЕЕР, оксигенацией и респираторной биомеханикой во время лапароскопической хирургии у пациентов без ожирения и без заболеваний легких.

Данный мета-анализ включал 21 РКИ с 1554 пациентами без ожирения, сравнивающих разные стратегии РЕЕР у пациентов во время лапароскопической операции. Мы разделили группы РЕЕР на низкий (ZEER), умеренный (РЕЕР = 5 см H<sub>2</sub>O), высокий РЕЕР (РЕЕР = 10 см H<sub>2</sub>O) и индивидуальный РЕЕР (примерно 10-12 см H<sub>2</sub>O после увеличения внутрибрюшного давления).

Во-первых, внимание было сосредоточено на артериальной оксигенации как показателе коллапса альвеол. Была обнаружена гетерогенность в оценке артериальной оксигенации - меньшая часть исследований использовала  $PaO_2/FiO_2$ , но подавляющее большинство использовало только  $PaO_2$ , что делало интерпретацию менее релевантной. В большинстве сравнений более высокий РЕЕР значительно повышал  $PaO_2$  или  $PaO_2/FiO_2$ , и не обнаружены вариации истинного эффекта (вследствие низкой гетерогенности или недостаточной мощности). Хотя средний эффект на  $PaO_2/FiO_2$  и его доверительный интервал были статистически значимы после сравнения низкого и высокого РЕЕР или умеренного и высокого РЕЕР, прогностический интервал для истинных эффектов для низкого и высокого РЕЕР имел широкий диапазон, пересекающий эталонную линию. Та же картина наблюдалась в исследованиях, сравнивающих только  $PaO_2$ . Группа с высоким уровнем РЕЕР показала значительно более высокий  $PaO_2$  по сравнению с группой с низким РЕЕР. Следует отметить, что эти исследования показали низкие значения  $Chi^2$ ,  $I^2$  и  $Tau^2$ , что означает высокую вариацию ошибки выборки, но не истинных эффектов. Таким образом, низкий уровень РЕЕР (ZEER) по сравнению с умеренным или высоким РЕЕР во время ПНП был связан с худшей оксигенацией. Сравнение умеренного и высокого РЕЕР, и умеренного и индивидуализированного РЕЕР (в роботизированной хирургии) показало лучшую оксигенацию в группах с HPEER и iPEER с незначительным изменением истинных эффектов между группами (возможно, из-за недостаточной мощности), но с широким разбросом величины истинного эффекта.

Во-вторых, сравнение LPEER и MPEER показывает высокую изменчивость истинного эффекта и прогнозируемого интервала податливости, в то время как HPEER по сравнению с LPEER показал значительное увеличение податливости с высокой изменчивостью размера истинного эффекта. Можно предположить, что РЕЕР=5 см  $H_2O$  может быть недостаточным для увеличения податливости респираторной системы по сравнению с ZEER, но

НРЕЕР может улучшить аэрацию легких. А также можно предположить, что мета-анализ МРЕЕР против НРЕЕР был недостаточно мощным для выявления каких-либо изменений в податливости. Но аналогичный мета-анализ, сравнивающий МРЕЕР и iРЕЕР в хирургии органов малого таза, значение которого близко к НРЕЕР, показал значительное снижение движущего давления, соответствующее увеличению дыхательной податливости, но также высокую изменчивость истинного эффекта.

В-третьих, не было обнаружено значимых различий в гемодинамических параметрах между группами в мета-анализах. Однако вероятность ошибки выборки в гемодинамических параметрах была высока, а прогнозируемые интервалы были широкими, поэтому результаты следует трактовать осторожно.

Большинство мета-анализов, касающихся уровней РЕЕР в абдоминальной хирургии, сосредоточены на ПОЛО, гипоксемии и гипотензии. Один из недавних мета-анализов, включающий 63 исследования в не кардиоторакальной хирургии, показал, что протективная вентиляция легких (низкий дыхательный объем с РЕЕР) приводит к снижению легочных осложнений, но не показал благоприятного эффекта более высокого РЕЕР по сравнению с более низким РЕЕР (примерно 5 см H<sub>2</sub>O) на ПОЛО [157]. Мета-анализ трех крупных многоцентровых РКИ (PROVHILO, iPROVE и PROBESE), сравнивающий низкий и высокий РЕЕР в не кардиоторакальной и не нейрохирургии, показал меньшее количество эпизодов десатурации, но более частое возникновение интраоперационной гипотензии и отсутствие эффекта на ПОЛО в группе с более высоким РЕЕР [158]. Следует отметить, что включенные исследования имели несколько ограничений. Например, исследование PROVHILO исключило пациентов с ожирением и лапароскопическую хирургию [72], исследование PROBESE сравнивало фиксированный уровень РЕЕР 12 см H<sub>2</sub>O (по сравнению с РЕЕР 4 см H<sub>2</sub>O в контрольной группе) у пациентов с ИМТ > 40 кг/м<sup>2</sup>, которые подвергались преимущественно лапароскопической хирургии [159]. Несмотря на

вышеупомянутые ограничения, в этом мета-анализе в подгруппе лапароскопической хирургии ПОЛО были значительно ниже. Два мета-анализа, сравнивающие индивидуализированный РЕЕР с другими стратегиями в абдоминальной хирургии, показали лучшую оксигенацию, более высокую податливость респираторной системы и меньшее количество ПОЛО в группах с индивидуализированным РЕЕР [16,160]. Индивидуализированный РЕЕР может оказать влияние на ПОЛО при однолегочной вентиляции. Эти результаты соответствуют данному мета-анализу, который не показал превосходства НРЕЕР над МРЕЕР. Также мета-анализ 8 исследований у пациентов в торакальной хирургии показал, что индивидуализированный РЕЕР во время однолегочной вентиляции был связан с меньшим количеством послеоперационных легочных осложнений и лучшей периоперационной оксигенацией [161].

Надо отметить, что данное исследование имеет важные ограничения. Во-первых, это касается гетерогенности хирургического вмешательства и продолжительности операций, поэтому некоторые клинически важные подгруппы остались небольшими. Во-вторых, включенные исследования использовали различные меры оксигенации и дыхательной податливости. В-третьих, некоторые мета-анализы могли быть недостаточно мощными и имели высокий риск предвзятости публикаций. В-четвертых, данный анализ не сосредотачивался на ПОЛО.

#### 4.2 Мета-анализ у пациентов с ожирением в положении обратного Тренделенбурга

У пациентов с ожирением во время анестезии и ИВЛ повышается плевральное давление и снижается податливость респираторной системы, как было показано в физиологическом исследовании [106]. Пневмоперитонеум может еще больше снизить податливость респираторной системы и повысить плевральное давление из-за повышенного внутрибрюшного давления [155]. Поэтому выбор РЕЕР во время анестезии имеет решающее значение для этой категории пациентов, поскольку он может повысить податливость

респираторной системы и снизить риск развития ПОЛО [119,122,156]. Интраоперационное увеличение венозного примешивания вследствие снижения податливости респираторной системы, формирования ателектазов или закрытия дыхательных путей может быть успешно компенсировано увеличением инспираторной фракции кислорода. Однако снижение податливости дыхательных путей (или увеличение движущего давления) может привести к перерастяжению легких во время механической вентиляции [162]. Перерастяжение легких может быть компенсировано выбором соответствующего уровня РЕЕР во время ПНП. Напротив, чрезмерный уровень РЕЕР может еще больше увеличить перерастяжение легких и снизить кровотоки в альвеолярных сосудах [163]. В большом анализе нескольких РКИ у пациентов с ОРДС более высокие значения движущего давления привели к увеличению смертности [164]. У хирургических пациентов, перенесших общую анестезию, более высокое движущее давление было связано с большим риском послеоперационной дыхательной недостаточности [165].

Этот мета-анализ проведен среди пациентов с высокой степенью отбора: сочетание ПНП, обратного положения Тренделенбурга и ожирения. Резюмируя основные результаты мета-анализа:

1. Стратегии НРЕЕР и iРЕЕР улучшают оксигенацию, снижают движущее давление и повышают динамическую податливость респираторной системы во время карбоксиперитонеума в положении обратного Тренделенбурга по сравнению с LРЕЕР с высокой вариабельностью истинного эффекта без значимых различий между группами НРЕЕР и iРЕЕР;
2. НРЕЕР и iРЕЕР по сравнению с LРЕЕР не оказывают негативного влияния на АДср и ЧСС;
3. Однако прогностические интервалы истинного эффекта для оксигенации, податливости респираторной системы и АДср при сравнении НРЕЕР с LРЕЕР и iРЕЕР с LРЕЕР показали широкий диапазон, пересекающий референсную линию, что говорит о возможности негативного эффекта у некоторых пациентов при использовании стратегий НРЕЕР и iРЕЕР;

4. Послеоперационные легочные осложнения в целом не отличались между группами;

5. Данные сравнения LPEEP и MPEEP не позволяют сделать однозначные выводы, связи с гетерогенностью выборок и потенциальными методологическими ограничениями исследований.

Большинство исследований и мета-анализов, посвященных изучению уровня PEEP в абдоминальной хирургии, были посвящены гипоксемии, гипотензии и послеоперационным легочным осложнениям. Прежде всего, мета-анализ некардиологических операций показал, что интраоперационная вентиляция с низким дыхательным объемом и использованием PEEP ассоциировалась с уменьшением числа ПОЛО, но более высокие уровни PEEP по сравнению с более низкими не оказывали дополнительного положительного эффекта [157].

Другой мета-анализ влияния интраоперационного PEEP в некардиоторакальной и неврологической хирургии, включавший крупнейшие многоцентровые рандомизированные контролируемые исследования (PROVHILO, iPROVE и PROBESE), показал, что у пациентов в группе с более высоким PEEP реже снижалась сатурация, но был выше риск интраоперационной гипотензии без влияния на послеоперационные легочные осложнения [158]. Эти мета-анализы не применимы к популяции пациентов, выбранной для данного мета-анализа. Начнем с того, что в них использовались разнородные по типу операции, положению тела и массе тела популяции пациентов. Следует отметить, что в последнем мета-анализе в подгруппе лапароскопических операций послеоперационные легочные осложнения были значительно ниже. Кроме того, крупные РКИ, посвященные интраоперационному уровню PEEP, не предоставили соответствующих данных относительно пациентов с ожирением и ПНП. Например, пациенты с ожирением и ПНП были исключены из исследования PROVHILO [72]. Более того, исследование PROBESE включало смешанную популяцию хирургических пациентов с ожирением ( $ИМТ > 40 \text{ кг/м}^2$ ), в том числе не только с ПНП, но и с открытой абдоминальной и не абдоминальной хирургией

[159]. Два других мета-анализа выявили лучшую оксигенацию, более высокую податливость респираторной системы, меньшее количество послеоперационных легочных осложнений и снижение маркеров воспаления (таких как IL-6) в группах с индивидуальным РЕЕР у неизбежных пациентов, перенесших абдоминальные операции [16,160]. Проведенный мета-анализ подбора РЕЕР во время ПНП у пациентов без ожирения показал, что НРЕЕР и iРЕЕР (который был выше, чем НРЕЕР) улучшали оксигенацию и снижали движущее давление по сравнению с LРЕЕР, но не приводили к перераспределению или влиянию на гемодинамику (АДср или ЧСС) во всех исследованиях без значительной вариабельности истинного эффекта [166]. Однако дальнейшее исследование с использованием мета-регрессии показало, что не НРЕЕР как таковой, а сочетание НРЕЕР с большим дыхательным объемом (более 8 мл/кг) может вызывать перераздувание легких и снижение АДср. Мета-анализ исследований у пациентов без ожирения, подвергшихся хирургическому вмешательству с использованием ПНП, показал улучшение оксигенации и податливости респираторной системы при использовании НРЕЕР с низкой гетерогенностью вариабельности истинного эффекта. Напротив, этот мета-анализ у пациентов с ожирением, которым проводились операции с ПНП и обратным положением Тренделенбурга, также показал улучшение оксигенации и биомеханики дыхания в целом, но вариабельность истинного эффекта была высокой. Можно предположить, что «высокие» уровни РЕЕР у пациентов без ожирения могут быть достаточными для поддержания оксигенации и биомеханики дыхания, но у пациентов с ожирением эти значения могут быть ниже необходимых. Кроме того, следует учитывать, что в этот мета-анализ были включены только пациенты с обратным положением Тренделенбурга, которое оказывает меньшее негативное влияние на биомеханику дыхания, чем положение Тренделенбурга. До проведения РКИ некоторые наблюдательные исследования показали многообещающие результаты использования НРЕЕР или iРЕЕР у пациентов с ожирением и ПНП. Исследование с ЭИТ показало,

что оптимальный уровень РЕЕР у таких пациентов составляет около 15 см H<sub>2</sub>O после внутрибрюшной инсуффляции CO<sub>2</sub> и до операции [167]. Только такой уровень РЕЕР поддерживал нормальную функциональную остаточную емкость легких, минимизировал шунт и сохранял PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> одинаковыми до и после операции. В перекрестном исследовании Boesing C et al. обнаружили, что у пациентов с ожирением во время лапароскопической бариатрической хирургии индивидуальный уровень РЕЕР с использованием метода наилучшего соответствия улучшал биомеханику дыхания, легочные объемы и оксигенацию без выраженного влияния на гемодинамику по сравнению с фиксированным уровнем РЕЕР 8 см H<sub>2</sub>O [168]. В данном исследовании уровень iРЕЕР в положении обратного Тренделенбурга также составлял около 15 см H<sub>2</sub>O (15,8±2,5), как и в ранее упомянутом исследовании ЭИТ.

В недавнем исследовании сравнивали iРЕЕР с помощью ЭИТ (РЕЕР<sub>ЭИТ</sub>) и РЕЕР<sub>ЭИТ</sub> в сочетании с рекрутмент маневрами (РЕЕР<sub>ЭИТ</sub>+PM) во время бариатрических лапароскопических операций и обнаружили небольшое увеличение оксигенации без различий в данных ЭИТ, но увеличение потребности в вазопрессорах в группе РЕЕР<sub>ЭИТ</sub>+PM [98]. В суб-исследовании РКИ PROBESE РЕЕР 12 см H<sub>2</sub>O снижал движущее давление, рекрутмент дыхательного объема, эластичность и механическую мощность по сравнению с РЕЕР 4 см H<sub>2</sub>O у пациентов с ожирением, перенесших абдоминальную операцию [169].

Один из мета-анализов пациентов с ожирением, подвергшихся бариатрической хирургии, кажется сопоставимым с данным [170]. Однако в этом мета-анализе авторы сравнивали РЕЕР без рекрутмент маневров и РЕЕР с рекрутмент маневрами. В этом мета-анализе уровни РЕЕР, дыхательные объемы и методы рекрутмент маневров были неоднородны среди исследований, что сделало интерпретацию этого мета-анализа противоречивой.

В другом мета-анализе изучались уровни РЕЕР при ожирении [171]. Авторы этого мета-анализа не акцентировали внимание на типе операций (открытая

или лапароскопическая) или области хирургического вмешательства и исключили многие релевантные исследования, которые были включены в данный мета-анализ, из-за «неправильного вмешательства», «неправильной популяции пациентов» и «неправильного дизайна исследования».

Более полные результаты влияния стратегии вентиляции у пациентов с ожирением на функцию легких представили Wang J et al. [172]. Они сравнили в смешанной популяции хирургических пациентов (открытая абдоминальная, лапароскопическая, кардиоторакальная и хирургия конечностей) не только различные стратегии РЕЕР, но и влияние на функцию легких режима вентиляции и рекрутмент маневров. Авторы пришли к выводу, что вентиляция с контролируемым объемом в сочетании с индивидуальным РЕЕР и рекрутмент маневрами является оптимальной вентиляционной стратегией у пациентов с ожирением с точки зрения оксигенации и податливости респираторной системы, но только сочетание вентиляции с контролируемым объемом, высокого РЕЕР и рекрутмент маневров способно уменьшить формирование послеоперационных ателектазов, вызванное воспалением.

Ограничения. Во-первых, включенные исследования имели высокую гетерогенность по уровням РЕЕР, рекрутмент маневрам и были небольшими. Во-вторых, в исследованиях использовались разнородные показатели податливости респираторной системы ( $C_{dyn}$ ,  $DP$ ,  $C_{stat}$ ), а также методологические проблемы при измерении податливости респираторной системы (например, оценка давления плато без измерения движущего давления или измерение пикового инспираторного давления без расчета динамической податливости). В-третьих, в некоторых исследованиях использовались рекрутмент маневры по разным методикам. В-четвертых, в этот мета-анализ не включали ПОЛО. Кроме того, некоторые мета-анализы могут быть недостаточно полными и иметь высокий риск предвзятости публикаций.

Данное исследование имеет ряд преимуществ. Данный мета-анализ сосредоточен на группе пациентов со строгими критериями отбора,

подвергающихся лапароскопической хирургии, - пациентах с ожирением в положении обратном Тренделенбургу, что позволило устранить потенциальную неоднородность эффекта, вызванную положением Тренделенбурга или разницей в массе тела. В ходе анализа было продемонстрировано улучшение оксигенации и дыхания во время операции при использовании стратегий НРЕЕР и iРЕЕР по сравнению с LРЕЕР с высокой гетерогенностью истинного эффекта и без значимых гемодинамических нарушений. Были использованы прогностические интервалы, чтобы показать реальную вариабельность истинных эффектов.

#### 4.3 Клиническое исследование

Данное исследование показало, что стратегия титрования РЕЕР привела к значительному улучшению оксигенации по сравнению с фиксированным РЕЕР 5 см Н<sub>2</sub>O. Об этом свидетельствуют более высокие показатели соотношения P/F и уровня РаО<sub>2</sub> в группе iРЕЕР во всех временных точках, что указывает на то, что стратегия iРЕЕР более эффективна для поддержания оксигенации во время механической вентиляции.

Эти результаты согласуются с предыдущими исследованиями, в которых также подчеркивались потенциальные преимущества индивидуальной настройки РЕЕР. Например, в исследовании Meiningner et al. [173] было обнаружено, что более высокие уровни РЕЕР во время робот-ассистированной лапароскопической хирургии улучшают оксигенацию, особенно во время длительных процедур. Хотя положительное влияние РЕЕР на оксигенацию было более выражено при более длительной продолжительности пневмоперитонеума, данное исследование показывает, что даже при более коротких операциях индивидуальный подход к РЕЕР может дать значительный эффект в плане оксигенации.

Интересно, что, несмотря на улучшение оксигенации, в данном исследовании не было значительной разницы в уровне РаСО<sub>2</sub> между двумя группами. Это позволяет предположить, что, хотя титрование РЕЕР может улучшить оксигенацию, оно не оказывает негативного влияния на выделение

углекислого газа, поддерживая стабильность дыхательной функции. Однако в предыдущем исследовании во время пневмоперитонеума  $P_aCO_2$  было значительно повышено по сравнению с исходным уровнем в обеих группах [140]. Это может быть следствием внутрибрюшной инсuffляции углекислого газа в сочетании с положением Тренделенбурга. Однако это не привело к значительным нарушениям кислотно-основного состояния.

Что касается биомеханики дыхания, то, по данным в это исследование, в группе iPEEP в ранние сроки было значительно выше движущее давление, но со временем эта разница уменьшалась. Это согласуется с гипотезой о том, что титрование PEEP может первоначально увеличивать движущее давление по мере улучшения рекрутирования легких, но по мере адаптации легких движущее давление стабилизируется, не оказывая существенного влияния на статическую податливость респираторной системы. Этот результат согласуется с результатами других исследований, предполагающих, что индивидуальные настройки PEEP могут оптимизировать биомеханику легких без увеличения риска вентилятор-индуцированного повреждения легких [99,141].

Более того, параметры вентиляции и дыхательного объема, такие как  $VCO_2$ ,  $PetCO_2$  и EELV, не показали статистически значимых различий между группами, что указывает на то, что стратегия титрования PEEP не повлияла на другие аспекты биомеханики дыхания. Это еще раз подтверждает безопасность и эффективность стратегии iPEEP в клинической практике.

## ВЫВОДЫ

- 1) У пациентов без ожирения НРЕЕР по сравнению LРЕЕР увеличивал  $PaO_2$  на 29,38 мм рт. ст. ( $p < 0,0001$ ) или  $PaO_2/FiO_2$  на 36,7 мм рт. ст. ( $p = 0,04$ ). НРЕЕР по сравнению МРЕЕР увеличивал  $PaO_2$  на 22,00 мм рт. ст. ( $p = 0,04$ ) или  $PaO_2/FiO_2$  на 42,7 мм рт. ст. ( $p = 0,04$ ). iРЕЕР по сравнению МРЕЕР увеличивал  $PaO_2/FiO_2$  на 115,2 мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ). НРЕЕР по сравнению LРЕЕР увеличивал  $S_{dyp}$  на 7,87 мл/мбар ( $p = 0,02$ ). iРЕЕР по сравнению LРЕЕР снижал движущее давление на 4,13 мбар ( $p < 0,001$ ).
- 2) У пациентов без ожирения дыхательный объем  $> 8$  мл/кг в РКИ LРЕЕР по сравнению с МРЕЕР ассоциируется со значительным снижением АДср (коэффициент регрессии -0,58;  $R^2 = 100,00\%$ ;  $p = 0,003$ ) и со значительным снижением  $S_{dyp}$  (коэффициент регрессии -1,37;  $R^2 = 82,82\%$ ;  $p = 0,006$ ) в РКИ LРЕЕР по сравнению с НРЕЕР. Положение Тренделенбурга ассоциируется со значительным снижением  $S_{dyp}$  (коэффициент регрессии 1,34;  $R^2 = 100,00\%$ ;  $p < 0,0001$ ) в РКИ LРЕЕР в сравнении с НРЕЕР.
- 3) У пациентов с ожирением, в положении обратного Тренделенбурга, НРЕЕР по сравнению с LРЕЕР увеличивал  $PaO_2/FiO_2$  на 129,93 мм рт. ст. ( $p < 0,0001$ ), и  $S_{dyp}$  на 15,06 мл/мбар ( $p = 0,002$ ). iРЕЕР по сравнению с LРЕЕР увеличивал  $PaO_2/FiO_2$  на 130,23 мм рт. ст. ( $p = 0,0005$ ), и  $S_{dyp}$  на 22,46 мл/мбар ( $p = 0,002$ ).
- 4) Персонализированный подход к титрованию РЕЕР при лапароскопической холецистэктомии повышает показатели периоперационной оксигенации  $PaO_2/FiO_2$  в сравнении с фиксированным РЕЕР (5 см  $H_2O$ ) на 8% ( $p = 0,02$ ), сохраняя стабильные параметры дыхательной биомеханики и гемодинамики.
- 5) Учитывая улучшение показателей оксигенации и респираторной биомеханики, стратегия ИВЛ с персонализированным подбором уровня РЕЕР и высоким РЕЕР, являются наиболее эффективными при лапароскопических вмешательствах, вне зависимости от индекса массы тела пациента (без ожирения и с ожирением) и положения пациента на операционном столе

(Тренделенбург/обратный Тренделенбург) без негативного влияния на гемодинамику.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Weiser T.G. An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data / T.G. Weiser, S.E. Regenbogen, K. D. Thompson и др. // *Lancet*. - 2008. - Vol. 372. - № 9633. - P. 139–144.
2. Principles of minimal access surgery - ClinicalKey [электронный ресурс]. URL: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780702044816000054?scrollTo=%23hl0000397>.
3. Miller R. D. Miller's Anesthesia, 7th ed. Anesthesia & Analgesia / R. D. Miller, L.E. Eriksson, A. L. Fleisher и др. - Elsevier Health Sciences, 2010. - p 3312. - ISBN 1437720617, 9781437720617
4. Andersson L.E. Effect of carbon dioxide pneumoperitoneum on development of atelectasis during anesthesia, examined by spiral computed tomography / L.E. Andersson, M. Bååth, A. Thörne и др. // *Anesthesiology*. - 2005. - Vol. 102. - № 2. - P. 293–299.
5. Loring S.H. Respiratory mechanical effects of surgical pneumoperitoneum in humans / S. H. Loring, N. Behazin, A. Novero и др. // *J Appl Physiol* (1985). - 2014. - Vol. 117. - № 9. - P. 1074–1079.
6. Fahy B.G. Changes in lung and chest wall properties with abdominal insufflation of carbon dioxide are immediately reversible / B. G. Fahy, G. M. Barnas, S. E. Nagle и др. // *Anesth Analg*. - 1996. - Vol. 82. - № 3. - P. 501–505.
7. Dumont L. Changes in pulmonary mechanics during laparoscopic gastroplasty in morbidly obese patients / L. Dumont, M. Mattys, C. Mardirosoff и др. // *Acta Anaesthesiol Scand*. - 1997. - Vol. 41. - № 3. - P. 408–413.
8. Lundquist H. CT-Assessment of Dependent Lung Densities in Man During General Anaesthesia / H. Lundquist, G. Hedenstierna, Å. Strandberg и др. // *Acta radiol*. SAGE Publications. - 1995. - Vol. 36. - № 6. - P. 626–632.
9. Barbosa F.T. Positive end-expiratory pressure (PEEP) during anaesthesia for prevention of mortality and postoperative pulmonary complications / F. T. Barbosa, A. A. Castro, C. F. de Sousa-Rodrigues // *Cochrane Database Syst Rev*. - 2014. - Vol. 2014. - № 6.
10. Webb H.H. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure / H.H. Webb, D.F. Tierney // *Am Rev Respir Dis*. - 1974. - Vol. 110. - № 5. - P. 556–565.

11. Slutsky A.S. Basic science in ventilator-induced lung injury: implications for the bedside/ A. S. Slutsky // *Am J Respir Crit Care Med.* - 2001. - Vol. 163. - № 3. - Pt 1. - P. 599–600.
12. Slutsky A.S. Ventilator-induced lung injury / A. S. Slutsky, V. M. Ranieri // *N Engl J Med.* - 2013. - Vol. 369. - № 22. - P. 2126–2136.
13. Serpa Neto A. Associations between positive end-expiratory pressure and outcome of patients without ARDS at onset of ventilation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / A. Serpa Neto, R. R. Filho, T. Cherpanath и др. // *Ann Intensive Care.* Springer Verlag. - 2016. - Vol. 6. - № 1. - P. 109.
14. Ladha K. Intraoperative protective mechanical ventilation and risk of postoperative respiratory complications: hospital based registry study / K. Ladha, M. F. Melo, D. J. McLean и др. // *BMJ.* - 2015. - Vol. 351.
15. Manzano F. Positive-end expiratory pressure reduces incidence of ventilator-associated pneumonia in nonhypoxemic patients / F. Manzano, E. Fernández-Mondéjar, M. Colmenero и др. // *Crit Care Med.* - 2008. - Vol. 36. - № 8. - P. 2225–2231.
16. Li X. Effects of individualized positive end-expiratory pressure combined with recruitment maneuver on intraoperative ventilation during abdominal surgery: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials / X. Li, Z. L. Ni, J. Wang и др. // *J Anesth.* - 2022. - Vol. 36. - № 2. - P. 303–315.
17. Oti C. Anaesthesia for laparoscopic surgery / C. Oti, M. Mahendran, N. Sabir // *Br J Hosp Med (Lond).* - 2016. - Vol. 77. - № 1. - P. 24–28.
18. Murray A. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of laparoscopic surgery for colorectal cancer: systematic reviews and economic evaluation / A. Murray, T. Lourenco, R. de Verteuil и др. // *Health Technol Assess.* - 2006. - Vol. 10. - № 45.
19. Chin J.H. Effect of Positive End-Expiratory Pressure on the Sonographic Optic Nerve Sheath Diameter as a Surrogate for Intracranial Pressure during Robot-Assisted Laparoscopic Prostatectomy: A Randomized Controlled Trial / J. H. Chin, W. J. Kim, J. Lee и др. // *PLoS One.* - 2017. - Vol. 12. - № 1.
20. Wang Y. Exploring the intraoperative lung protective ventilation of different positive end-expiratory pressure levels during abdominal laparoscopic surgery with Trendelenburg position / Y. Wang, H. Wang, H. Wang и др. // *Ann Transl Med.* AME Publishing Company. - 2019. - Vol. 7. - № 8. - P. 171.

21. Kwak H.J. High positive end-expiratory pressure preserves cerebral oxygen saturation during laparoscopic cholecystectomy under propofol anesthesia / H. J. Kwak, S. K. Park, K. C. Lee и др. // *Surgical Endoscopy*. - 2013. - Vol. 27. - № 2. - P. 415–420.
22. Russo A. Positive end-expiratory pressure during laparoscopy: cardiac and respiratory effects / A. Russo, E. Di Stasio, A. Scagliusi и др. // *Journal of Clinical Anesthesia*. - 2013. - Vol. 25. - № 4. P. - 314–320.
23. Baki E.D. Evaluation of low tidal volume with positive end-expiratory pressure application effects on arterial blood gases during laparoscopic surgery / E. D. Baki, S. Kokulu, A. Bal и др. // *J Chin Med Assoc*. - 2014. - Vol. 77. - № 7. - P. 374–378.
24. Elshazly M., Khair T., Bassem M. и др. The use of intraoperative bedside lung ultrasound in optimizing positive end expiratory pressure in obese patients undergoing laparoscopic bariatric surgeries // *Surg Obes Relat Dis*. - 2021. - Vol. 17. - № 2. - P. 372–378.
25. Nestler C. Individualized positive end-expiratory pressure in obese patients during general anaesthesia: a randomized controlled clinical trial using electrical impedance tomography / C. Nestler, P. Simon, D. Petroff и др. // *Br J Anaesth*. - 2017. - Vol. 119. - № 6. - P. 1194–1205.
26. Van Hecke D. Does Lung Compliance Optimization Through PEEP Manipulations Reduce the Incidence of Postoperative Hypoxemia in Laparoscopic Bariatric Surgery? A Randomized Trial / D. Van Hecke, J. S. Bidgoli, P. Van der Linden // *Obes Surg*. - 2019. - Vol. 29. - № 4. - P. 1268–1275.
27. Ferrando C. Rationale and study design for an individualised perioperative open-lung ventilatory strategy with a high versus conventional inspiratory oxygen fraction (iPROVE-O2) and its effects on surgical site infection: study protocol for a randomised controlled trial / C. Ferrando, M. Soro, C. Unzueta и др. // *BMJ Open*. - 2017. - Vol. 7. - № 7.
28. Kacmarek R.M. Lung-protective Ventilation in the Operating Room: Individualized Positive End-expiratory Pressure Is Needed! / R. M. Kacmarek, J. Villar // *Anesthesiology*. - 2018. - Vol. 129. - № 6. - P. 1057–1059.
29. Pereira S.M. Individual Positive End-expiratory Pressure Settings Optimize Intraoperative Mechanical Ventilation and Reduce Postoperative Atelectasis / S. M. Pereira, M. R. Tucci, C. A. Morais и др. // *Anesthesiology*. - 2018. - Vol. 129. - № 6. - P. 1070–1081.
30. Lee C.M. Laparoscopic techniques and strategies for gastrointestinal GISTs / C. M. Lee, S. Park // *J Vis Surg*. AME Publishing Company. - 2017. - Vol. 3. - № 5. - P. 62–62.

31. Patel B. Laparoscopic pancreaticoduodenectomy in Brisbane, Australia: an initial experience / B. Patel, U. Leung, J. Lee и др. // ANZ J Surg. - 2018. - Vol. 88. - № 5. - P. E440–E444.
32. Heikkinen T. Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial / T. Heikkinen, S. Msika, G. Desvignes и др. // Lancet Oncol. - 2005. - Vol. 6. - № 7. - P. 477–484.
33. Twaij A. Laparoscopic vs open approach to resection of hepatocellular carcinoma in patients with known cirrhosis: systematic review and meta-analysis / A. Twaij, P. H. Pucher, M. H. Sodergren и др. // World J Gastroenterol. - 2014. - Vol. 20. - № 25. - P. 8274–8281.
34. Baker A.B. Artificial respiration, the history of an idea / A. B. Baker // Med Hist. 1971. - Vol. 15. - № 4. - P. 336.
35. Evans T.W. Lung injury / T. W. Evans, J. H. Cranshaw // Classic Papers in Critical Care. London: Springer, London. - 2008. - P. 31–57.
36. Macklin C.C. TRANSPORT OF AIR ALONG SHEATHS OF PULMONIC BLOOD VESSELS FROM ALVEOLI TO MEDIASTINUM: CLINICAL IMPLICATIONS / C. C. Macklin // Arch Intern Med. American Medical Association. - 1939. - Vol. 64. - № 5. - P. 913–926.
37. Tremblay L.N. Ventilator-induced lung injury: From the bench to the bedside / L. N. Tremblay, A. S. Slutsky // Intensive Care Med. Springer. - 2006. - Vol. 32. - № 1. - P. 24–33.
38. Levine S. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans / S. Levine, T. Nguyen, N. Taylor и др. // N Engl J Med. - 2008. - Vol. – 358. - № 13. -P. 1327–1335.
39. Arozullah A.M. Development and validation of a multifactorial risk index for predicting postoperative pneumonia after major noncardiac surgery / A. M. Arozullah, S. F. Khuri, W. G. Henderson и др. // Ann Intern Med. - 2001. - Vol. 135. - № 10. - P. 847–857.
40. Arozullah A.M. Multifactorial risk index for predicting postoperative respiratory failure in men after major noncardiac surgery. The National Veterans Administration Surgical Quality Improvement Program / A. M. Arozullah, J. Daley, W. G. Henderson и др. // Ann Surg. - 2000. - Vol. 232. - № 2. - P. 242–253.
41. Güldner A. Intraoperative protective mechanical ventilation for prevention of postoperative pulmonary complications: a comprehensive review of the role of tidal volume,

- positive end-expiratory pressure, and lung recruitment maneuvers / A. Güldner, T. Kiss, N. A. Serra и др. // *Anesthesiology*. - 2015. - Vol. 123. - № 3. - P. 692–713.
42. Russell J. International consensus conferences in intensive care medicine: Ventilator-associated lung injury in ARDS / J. Russel, A. Slutsky // *Am J Respir Crit Care Med*. American Lung Association. - 1999. - Vol. 160. - № 6. - P. 2118–2124.
43. Wrigge H. Ventilator-Associated Systemic Inflammation / H. Wrigge, F. Stüber, C. Putensen // *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. - 2001. - P. 35–43.
44. Tremblay L.N. Ventilator-induced injury: from barotrauma to biotrauma / L. N. Tremblay, A. S. Slutsky // *Proc Assoc Am Physicians*. - 1998. - Vol. 110. - № 6. - P. 482–488.
45. Canet J. Prediction of postoperative pulmonary complications in a population-based surgical cohort / J. Canet, L. Gallart, C. Gomar и др. // *Anesthesiology*. - 2010. - Vol. 113. - № 6. - P. 1338–1350.
46. Sutherasan Y. Protective mechanical ventilation in the non-injured lung: review and meta-analysis / Y. Sutherasan, M. Vargas, P. Pelosi // *Crit Care*. - 2014. - Vol. 18. - № 2.
47. Futier E. Intraoperative recruitment maneuver reverses detrimental pneumoperitoneum-induced respiratory effects in healthy weight and obese patients undergoing laparoscopy / E. Futier, J. M. Constantin, P. Pelosi и др. // *Anesthesiology*. - 2010. - Vol. 113. - № 6. - P. 1310–1319.
48. Brower R. G. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome / R. G. Brower, M. A. Matthay, A. Morris и др. // *N Engl J Med*. - 2000. - Vol. 342. - № 18. - P. 1301–1308.
49. Joris J. Anaesthesia for laparoscopic surgery / J. Joris, J. Sood, A. Kaba // *Current Anaesthesia & Critical Care*. - 2001.
50. Esteban A. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study / A. Esteban, A. Anzueto, F. Frutos и др. // *JAMA*. - 2002. - Vol. 287. - № 3. - P. 345–355.
51. Wongsurakiat P. Changing pattern of ventilator settings in patients without acute lung injury: changes over 11 years in a single institution / P. Wongsurakiat, D. J. Pierson, G. D. Rubenfeld // *Chest*. - 2004. - Vol. 126. - № 4. - P. 1281–1291.

52. Lipes J. Low Tidal Volume Ventilation in Patients without Acute Respiratory Distress Syndrome: A Paradigm Shift in Mechanical Ventilation / J. Lipes, A. Bojmehrani, F. Lellouche // *Crit Care Res Pract.* - 2012. - Vol. 2012.
53. Bender S.P. Intraoperative Lung-Protective Ventilation Trends and Practice Patterns: A Report from the Multicenter Perioperative Outcomes Group / S. P. Bender, W. C. Paganelli, L. P. Gerety и др. // *Anesth Analg.* -2015. - Vol. 121. - № 5. - P. 1231–1239.
54. Ferrando C. Rationale and study design for an individualized perioperative open lung ventilatory strategy (iPROVE): Study protocol for a randomized controlled trial / C. Ferrando, M. Soro, J. Canet и др. // *Trials.* BioMed Central Ltd. - 2015. - Vol. 16. - № 1. - P. 1–12.
55. Hartland B.L. Alveolar recruitment maneuvers under general anesthesia: a systematic review of the literature / B. L. Hartland, T. J. Newell, N. Damico // *Respir Care.* - 2015. - Vol. 60. - № 4. - P. 609–620.
56. Игнатенко О. В. Повреждающее действие различных режимов искусственной вентиляции на функцию лёгких у больных с тяжёлой травмой / О. В. Игнатенко, Д. Н. Проценко, А. И. Ярошецкий и др. // *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* – 2009. – Т. 6. - № 4. – С. 16-21. – EDN LPCDBR.
57. Liu J. Effect of intraoperative lung-protective mechanical ventilation on pulmonary oxygenation function and postoperative pulmonary complications after laparoscopic radical gastrectomy / J. Liu, Z. Meng, R. Lv и др. // *Brazilian Journal of Medical and Biological Research.* Associacao Brasileira de Divulgacao Cientifica. - 2019. - Vol. 52. - № 6. - P. e8523.
58. Gu W. J. Effect of lung-protective ventilation with lower tidal volumes on clinical outcomes among patients undergoing surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials / W. J. Gu, F. Wang, J. C. Liu // *CMAJ.* – 2015. – Vol. 187. - №3. – P. E101-E109.
59. Guay J. Intraoperative use of low volume ventilation to decrease postoperative mortality, mechanical ventilation, lengths of stay and lung injury in adults without acute lung injury / J. Guay, E. A. Ochroch, S. Kopp // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2018. – Vol. 7. - №7.
60. Meyhoff C. S. Perioperative oxygen fraction - effect on surgical site infection and pulmonary complications after abdominal surgery: a randomized clinical trial. Rationale and design of the PROXI-Trial / C. S. Meyhoff, J. Wetterslev, L. N. Jorgensen и др. // *Trials.* – 2008. – Vol. 9. - №58.

61. Li X. F. Comparison of low and high inspiratory oxygen fraction added to lung-protective ventilation on postoperative pulmonary complications after abdominal surgery: A randomized controlled trial / X. F. Li, D. Jiang, Y. L. Jiang и др. // *J Clin Anesth.* – 2020. – Vol. 67.
62. Wetterslev J. The effects of high perioperative inspiratory oxygen fraction for adult surgical patients / J. Wetterslev, C. S. Meyhoff, L. N. Jørgensen и др. // *Cochrane Database Syst Rev.* -2015. – №6.
- Wetterslev J. The effects of high perioperative inspiratory oxygen fraction for adult surgical patients / J. Wetterslev, C. S. Meyhoff, L. N. Jørgensen и др. // *Cochrane Database Syst Rev.* - 2015. – №6.
63. Cui Y. The effect of lung recruitment maneuvers on post-operative pulmonary complications for patients undergoing general anesthesia: A meta-analysis / Y. Cui, R. Cao, G. Li и др. // *Medicine (Baltimore).* – 2019. – Vol. 98. -№22.
64. Oh E. J. Physiological benefits of lung recruitment in the semi-lateral position after laparoscopic surgery: A randomized controlled study / E. J. Oh, E. J. Lee, B. Y. Heo и др. // *Sci Rep.* – 2022. – Vol. 12. - №1. – P. 1234.
65. Bae Y.K. Effect of the alveolar recruitment maneuver during laparoscopic colorectal surgery on postoperative pulmonary complications: A randomized controlled trial / Y.K. Bae, S.W. Nam, A.Y. Oh и др. // *PLoS One.* – 2024. - Vol. 19. - №5.
66. Peel J.K. Positive end-expiratory pressure and recruitment maneuvers during one-lung ventilation: A systematic review and meta-analysis / J. K. Peel, D. J. Funk, P. Slinger и др. // *J Thorac Cardiovasc Surg.* - 2020. – Vol. 160. - №4. – P. 1223-1234.
67. Nakahira J. Evaluation of alveolar recruitment maneuver on respiratory resistance during general anesthesia: A prospective observational study / J. Nakahira, S. Nakano, T. Minami // *BMC Anesthesiol.* – 2020. – Vol. 264. - №20.
68. Futier E. A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery / E. Futier, J. Constantin, C. Paugam-Burtz и др. // *N Engl J Med.* - 2013. - Vol. 369. - № 5. - P. 428–437.
69. Severgnini P. Protective mechanical ventilation during general anesthesia for open abdominal surgery improves postoperative pulmonary function / P. Severgnini, G. Selmo, C. Lanza и др. // *Anesthesiology.* - 2013. - Vol. 118. - № 6. - P. 1307–1321.

70. Jaber S. A multicentre observational study of intra-operative ventilatory management during general anaesthesia: tidal volumes and relation to body weight / S. Jaber, Y. Coisel, G. Chanques и др. // *Anaesthesia*. - 2012. - Vol. 67. - № 9. - P. 999–1008.
71. Sato H. Low tidal volume ventilation with low PEEP during surgery may induce lung inflammation / H. Sato, K. Nakamura, Y. Baba и др. // *BMC Anesthesiol*. BioMed Central Ltd. - 2016. - Vol. 16. - № 1. - P. 47.
71. Schultz M. J. High versus low positive end-expiratory pressure during general anaesthesia for open abdominal surgery (PROVHILO trial): a multicentre randomised controlled trial / M. J. Schultz, S. N. Hemmes, M. G. de Abreu и др. // *Lancet*. - 2014. - Vol. 384. - № 9942. - P. 495–503.
73. Talmor D. Esophageal and transpulmonary pressures in acute respiratory failure / D. Talmor, T. Sarge, C. R. O'Donnell и др. // *Crit Care Med*. - 2006. - Vol. 34. - № 5. - P. 1389–1394.
74. Talmor D. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury / D. Talmor, T. Sarge, A. Malhotra и др. // *N Engl J Med*. - 2008. - Vol. 359. - № 20. - P. 2095–2104.
75. Briel M. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis / M. Briel, M. Meade, A. Mercat и др. // *JAMA*. - 2010. - Vol. 303. - № 9. - P. 865–873.
76. Muscedere J. G. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury / J. G. Muscedere, J. B. M. Mullen, K. Gan и др. // *Am J Respir Crit Care Med*. - 1994. - Vol. 149. - № 5. - P. 1327–1334.
77. Sarge T. Transpulmonary pressure: its role in preventing ventilator-induced lung injury / T. Sarge, D. Talmor // *Minerva Anesthesiol*. - 2008. - Vol. 74. - № 6. - P. 335–339.
78. Piraino T. Optimal PEEP guided by esophageal balloon manometry / T. Piraino, D. J. Cook // *Respir Care*. - 2011. - Vol. 56. - № 4. - P. 510–513.
79. Baydur A. Measurement of lung mechanics at different lung volumes and esophageal levels in normal subjects: effect of posture change / A. Baydur, C. S. N. Sassoon, M. Carlson // *Lung*. - 1996. - Vol. 174. - № 3. - P. 139–151.
80. Baydur A. Validation of esophageal balloon technique at different lung volumes and postures / A. Baydur, E. J. Cha, C. S. N. Sassoon // *J Appl Physiol (1985)*. - 1987. - Vol. 62. - № 1. - P. 315–321.

81. Kárason S. A simplified method for separate measurements of lung and chest wall mechanics in ventilator-treated patients / S. Kárason, K. L. Karlsen, S. Lundin и др. // *Acta Anaesthesiol Scand.* - 1999. - Vol. 43. - № 3. - P. 308–315.
82. Ярощцкий А. И. Настройка положительного давления конца выдоха при паренхиматозной одн: статическая петля "Давление-объем" или транспульмональное давление? / А. И. Ярощцкий, Д. Н. Проценко, Н. А. Резепов и др. // *Анестезиология и реаниматология.* - 2014. - №4. – С. 53-59
83. Трэмбач Н. В. Протективная вентиляция легких в абдоминальной хирургии / Н. В. Трэмбач, И. Б. Заболотских, А. В. Стаканов и др. // *Анестезиология и реаниматология.* - 2018. - №3. – С. 25-32
84. Sindi A. The correlation between esophageal and abdominal pressures in mechanically ventilated patients undergoing laparoscopic surgery / A. Sindi, T. Piraino, W. Alhazzani и др. // *Respir Care.* - 2014. - Vol. 59. - № 4. - P. 491–496.
85. Gattinoni L. Bench-to-bedside review: chest wall elastance in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome patients / L. Gattinoni, D. Chiumello, E. Carlesso и др. // *Crit Care.* - 2004. - Vol. 8. - № 5. - P. 350–355.
86. Cinnella G. Effects of recruitment maneuver and positive end-expiratory pressure on respiratory mechanics and transpulmonary pressure during laparoscopic surgery / G. Cinnella, S. Grasso, S. Spadaro и др. // *Anesthesiology.* - 2013. - Vol. 118. - № 1. - P. 114–122.
87. Mietto C. Transpulmonary pressure monitoring during mechanical ventilation: a bench-to-bedside review / C. Mietto, M. L. N. G. Malbrain, D. Chiumello // *Anaesthesiol Intensive Ther.* - 2015. - Vol. 47 Spec No. - № 1. - P. s27–s37.
88. Frerichs I. Chest electrical impedance tomography examination, data analysis, terminology, clinical use and recommendations: consensus statement of the TRanslational EIT developmeNt stuDy group / I. Frerichs, M. B. P. Amato, A. H. Van Kaam и др. // *Thorax.* - 2017. - Vol. 72. - № 1. - P. 83–93.
89. Costa E. L. V. Bedside estimation of recruitable alveolar collapse and hyperdistension by electrical impedance tomography / E. L. V. Costa, J. B. Borges, A. Melo и др. // *Intensive Care Med.* - 2009. - Vol. 35. - № 6. - P. 1132–1137.
90. Karsten J. Positive end-expiratory pressure titration at bedside using electrical impedance tomography in post-operative cardiac surgery patients / J. Karsten, C. Grusnick, H. Paarmann и др. // *Acta Anaesthesiol Scand.* - 2015. - Vol. 59. - № 6. - P. 723–732.

91. Frerichs I. Thoracic electrical impedance tomographic measurements during volume controlled ventilation-effects of tidal volume and positive end-expiratory pressure / I. Frerichs, G. Hahn, G. Hellige // *IEEE Trans Med Imaging*. - 1999. - Vol. 18. - № 9. - P. 764–773.
92. Karsten J. Influence of different electrode belt positions on electrical impedance tomography imaging of regional ventilation: a prospective observational study / J. Karsten, T. Stueber, N. Voigt и др. // *Crit Care*. - 2016. - Vol. 20. - № 1.
93. Lupton-Smith A. R. Challenging a paradigm: positional changes in ventilation distribution are highly variable in healthy infants and children / A. R. Lupton-Smith, A. C. Argent, P. C. Rimensberger и др. // *Pediatr Pulmonol*. - 2014. - Vol. 49. - № 8. - P. 764–771.
94. Mauri T. Topographic distribution of tidal ventilation in acute respiratory distress syndrome: effects of positive end-expiratory pressure and pressure support / T. Mauri, G. Bellani, A. Confalonieri и др. // *Crit Care Med*. - 2013. - Vol. 41. - № 7. - P. 1664–1673.
95. Rabbani K. S. H. Studies on the effect of the third dimension on a two-dimensional electrical impedance tomography system / K. S. H. Rabbami, A. M. B. Kabir // *Clin Phys Physiol Meas*. - 1991. - Vol. 12. - № 4. - P. 393–402.
96. Becher T.H. Assessment of respiratory system compliance with electrical impedance tomography using a positive end-expiratory pressure wave maneuver during pressure support ventilation: a pilot clinical study / T. H. Becher, S. Bui, G. Zick и др. // *Crit Care. BioMed Central Ltd.* - 2014. - Vol. 18. - № 6. - P. 679.
97. Lowhagen K. Regional intratidal gas distribution in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome assessed by electric impedance tomography / K. Lowhagen, S. Lundin, O. Stenqvist // *Minerva Anesthesiol*. - 2010. - Vol. 76. - № 12. - P. 1024–1035.
98. Wang Z.Y. Individualized positive end-expiratory pressure with and without recruitment maneuvers in obese patients during bariatric surgery / Z. Y. Wang, S. S. Ye, Y. Fan и др. // *Kaohsiung J Med Sci*. -2022. - Vol. 38. - № 9. - P. 858–868.
99. He X. Electrical Impedance Tomography-guided PEEP Titration in Patients Undergoing Laparoscopic Abdominal Surgery / X. He, J. Jiang, Y. Liu и др. // *Medicine. Medicine (Baltimore)*. -2016. - Vol. 95. - № 14.
100. Liu K. PEEP guided by electrical impedance tomography during one-lung ventilation in elderly patients undergoing thoracoscopic surgery / K. Liu, C. Huang, M. Xu и др. // *Ann Transl Med*. - 2019. - Vol. 7. - № 23. - P. 757–757.

101. Frerichs I. Detection of local lung air content by electrical impedance tomography compared with electron beam CT / I. Frerichs, J. Heinz, P. Herrmann и др. // *J Appl Physiol* (1985). - 2002. - Vol. 93. - № 2. - P. 660–666.
102. Meier T. Assessment of regional lung recruitment and derecruitment during a PEEP trial based on electrical impedance tomography / T. Meier, H. Luepschen, J. Karsten и др. // *Intensive Care Med.* - 2008. - Vol. 34. - № 3. - P. 543–550.
103. Buonanno P. Electric impedance tomography and protective mechanical ventilation in elective robotic-assisted laparoscopy surgery with steep Trendelenburg position: a randomized controlled study / P. Buonanno, A. Marra, C. Iacovazzo и др. // *Sci Rep.* - 2023. - Vol. 13. - № 1.
104. Mutoh T. Volume infusion produces abdominal distension, lung compression, and chest wall stiffening in pigs / T. Mutoh, W. J. E. Lamm, L. J. Embree и др. // *J Appl Physiol* (1985). - 1992. - Vol. 72. - № 2. - P. 575–582.
105. Malbrain M.L.N.G. Prevalence of intra-abdominal hypertension in critically ill patients: a multicentre epidemiological study / M. L. N. G. Malbrain, D. Chiumello, P. Pelosi и др. // *Intensive Care Med.* - 2004. - Vol. 30. - № 5. - P. 822–829.
106. Behazin N. Respiratory restriction and elevated pleural and esophageal pressures in morbid obesity / N. Behazin, S. B. Jones, R. I. Cohen и др. // *J Appl Physiol* (1985). - 2010. - Vol. 108. - № 1. - P. 212–218.
107. Steier J. Observational study of the effect of obesity on lung volumes / J. Steier, A. Lunt, N. Hart и др. // *Thorax.* - 2014. - Vol. 69. - № 8. - P. 752–759.
108. Nguyen N.T. Evaluation of intra-abdominal pressure after laparoscopic and open gastric bypass / N. T. Nguyen, S. L. Lee, J. T. Anderson и др. // *Obes Surg.* - 2001. - Vol. 11. - № 1. - P. 40–45.
109. Klopfenstein C.E. Laparoscopic colon surgery: unreliability of end-tidal CO<sub>2</sub> monitoring / C. E. Klopfenstein, E. Schiffer, C. M. Pastor и др. // *Acta Anaesthesiol Scand.* - 2008. - Vol. 52. - № 5. - P. 700–707.
110. Nguyen N. T. Effects of pneumoperitoneum on intraoperative pulmonary mechanics and gas exchange during laparoscopic gastric bypass / N. T. Nguyen, J. T. Anderson, M. Budd и др. // *Surg Endosc.* - 2004. - Vol. 18. - № 1. - P. 64–71.

111. Oikkonen M. Changes in respiratory compliance at laparoscopy: measurements using side stream spirometry / M. Oikkonen, M. Tallgren // *Can J Anaesth.* - 1995. - Vol. 42. - № 6. - P. 495–497.
112. Hong J.Y. The changes of ventilatory parameters in laparoscopic cholecystectomy / J. Y. Hong, K. H. Chung, Y. J. Lee // *Yonsei Med J.* - 1999. - Vol. 40. - № 4. - P. 307–312.
113. Ho H.S. Effector of hemodynamics during laparoscopy: CO<sub>2</sub> absorption or intra-abdominal pressure? / H. S. Ho, C. J. Saunders, R. A. Gunther и др. // *J Surg Res.* - 1995. - Vol. 59. - № 4. - P. 497–503.
114. Tokics L. Lung collapse and gas exchange during general anesthesia: effects of spontaneous breathing, muscle paralysis, and positive end-expiratory pressure / L. Tokics, G. Hedenstierna, A. Strandberg и др. // *Anesthesiology.* - 1987. - Vol. 66. - № 2. - P. 157–167.
115. Klingstedt C. The influence of body position and differential ventilation on lung dimensions and atelectasis formation in anaesthetized man / C. Klingstedt, G. Hedenstierna, H. Lundquist и др. // *Acta Anaesthesiol Scand.* - 1990. - Vol. 34. - № 4. - P. 315–322.
116. Neumann P. Positive end-expiratory pressure prevents atelectasis during general anaesthesia even in the presence of a high inspired oxygen concentration / P. Neumann, H. U. Rothen, J. E. Berglund и др. // *Acta Anaesthesiol Scand.* -, 1999. - Vol. 43. - № 3. - P. 295–301.
117. Tusman G. “Alveolar recruitment strategy” improves arterial oxygenation during general anaesthesia / G. Tusman, S. H. Böhm, G. F. Vazquez De Anda и др. // *Br J Anaesth.* - 1999. - Vol. 82. - № 1. - P. 8–13.
118. Mascia L. Effect of a lung protective strategy for organ donors on eligibility and availability of lungs for transplantation: a randomized controlled trial / L. Mascia, D. Pasero, A. S. Slutsky и др. // *JAMA.* - 2010. - Vol. 304. - № 23. - P. 2620–2627.
119. Reinius H. Prevention of atelectasis in morbidly obese patients during general anesthesia and paralysis: a computerized tomography study / H. Reinius, L. Jonsson, S. Gustafsson и др. // *Anesthesiology.* - 2009. - Vol. 111. - № 5. - P. 979–987.
120. Hazebroek E.J. Mechanical ventilation with positive end-expiratory pressure preserves arterial oxygenation during prolonged pneumoperitoneum / E. J. Hazebroek, J. J. Haitzma, B. Lachmann и др. // *Surg Endosc.* - 2002. - Vol. 16. - № 4. - P. 685–689.

121. Park S.J. Effects of intraoperative protective lung ventilation on postoperative pulmonary complications in patients with laparoscopic surgery: prospective, randomized and controlled trial / S. J. Park, B. G. Kim, A. H. Oh и др. // *Surg Endosc.* - 2016. - Vol. 30. - № 10. - P. 4598–4606.
122. Duggan M. Pulmonary atelectasis: a pathogenic perioperative entity / M. Duggan, B. P. Kavanagh // *Anesthesiology.* - 2005. - Vol. 102. - № 4.
123. O’Croinin D. Bench-to-bedside review: Permissive hypercapnia / D. O’Croinin, M. Ni Chonghaile, B. Higgins и др. // *Crit Care.* - 2005. - Vol. 9. - № 1. - P. 51–59.
124. Fahy B.G. Effects of Trendelenburg and reverse Trendelenburg postures on lung and chest wall mechanics / B. G. Fahy, G. M. Barnas, S. E. Nagle и др. // *J Clin Anesth.* - 1996. - Vol. 8. - № 3. - P. 236–244.
125. Chiumello D. Recruitment maneuvers in acute respiratory distress syndrome and during general anesthesia / D. Chiumello, I. Algieri, S. Grasso и др. // *Minerva Anestesiol.* - Vol. 82. - № 2. - P. 210–220.
126. Nguyen N.T. The physiologic effects of pneumoperitoneum in the morbidly obese / N. T. Nguyen, B. M. Wolfe // *Ann Surg.* - Vol. 241. - № 2. - P. 219–226.
127. Vassiliou M. P. Non-linear evaluation of respiratory mechanics during laparoscopic cholecystectomy. / M. P. Vassilou, L. Rizzoti, V. Laopodis и др. // *Hepatogastroenterology.* - 2003. - P. 934–938.
128. Wahba R.W.M. Acute ventilatory complications during laparoscopic upper abdominal surgery / R. W. M. Wahba, M. J. Tessler, S. J. Kleiman // *Can J Anaesth.* - 1996. - Vol. 43. - № 1. - P. 77–83.
129. Moher D. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement / D. Moher, A. Liberati, J. Tetzlaff и др. // *Ann Intern Med.* - 2009. - Vol. 151. - № 4. - P. 264–269.
130. Sterne J. A. C. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials / J. A. C. Sterne, J. Savović, M. J. Page и др. // *BMJ.* - 2019. - Vol. 366.
131. Moher D. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials / D. Moher, S. Hopewell, K. F. Schulz и др. // *Int J Surg.* - 2012. - Vol. 10. - № 1. - P. 28–55.

132. Ela Y. Exploring for the safer ventilation method in laparoscopic urologic patients? Conventional or low tidal? / Y. Ela, E. D. Baki, M. Ateş и др. // *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. - 2014. - Vol. 24. - № 11. - P. 786–790.
133. Kundra P. Cardiorespiratory effects of balancing PEEP with intra-abdominal pressures during laparoscopic cholecystectomy / P. Kundra, Y. Subramani, M. Ravishankar и др. // *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. - 2014. - Vol. 24. - № 3. - P. 232–239.
134. Karabayirli S. Effect of positive end-expiratory pressure administration on intraocular pressure in laparoscopic cholecystectomy: Randomised controlled trial / S. Karabayirli, N. K. Çimen, B. Muslu и др. // *Eur J Anaesthesiol*. - 2016. - Vol. 33. - № 9. - P. 696–699.
135. Sen O. Effects of different levels of end-expiratory pressure on hemodynamic, respiratory mechanics and systemic stress response during laparoscopic cholecystectomy / O. Sen, Y. Erdogan Doventas // *Rev Bras Anesthesiol. Elsevier Editora Ltda*. - 2017. - Vol. 67. - № 1. - P. 28–34.
136. Liu J. Effect of intraoperative lung-protective mechanical ventilation on pulmonary oxygenation function and postoperative pulmonary complications after laparoscopic radical gastrectomy / J. Liu, Z. Meng, R. Lv и др. // *Brazilian Journal of Medical and Biological Research. Associacao Brasileira de Divulgacao Cientifica*. - 2019. - Vol. 52. - № 6. - P. e8523.
137. You A.H. Effects of positive end-expiratory pressure on intraocular pressure and optic nerve sheath diameter in robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: A randomized, clinical trial / A. H. You, Y. Song, D. H. Kim и др. // *Medicine. Medicine (Baltimore)*. - 2019. - Vol. 98. - № 14.
138. Atashkhoei S. Effect of Different Levels of Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) on Respiratory Status during Gynecologic Laparoscopy / S. Atashkhoei, N. Yavari, M. Zarrintan и др. // *Anesth Pain Med*. - 2020. - Vol. 10. - № 2.
139. Shono A. Positive End-expiratory Pressure and Distribution of Ventilation in Pneumoperitoneum Combined with Steep Trendelenburg Position / A. Shono, N. Katayama, T. Fujihara и др. // *Anesthesiology*. - 2020. - Vol. 132. - № 3. - P. 476–490.
140. Piriyaatsom A. Effects of intra-operative positive end-expiratory pressure setting guided by oesophageal pressure measurement on oxygenation and respiratory mechanics during laparoscopic gynaecological surgery: A randomised controlled trial / A. Piriyaatsom, S. Phetkampang // *Eur J Anaesthesiol*. - 2020. - Vol. 37. - № 11. - P. 1032–1039.

141. Cammarota G. Esophageal Pressure Versus Gas Exchange to Set PEEP During Intraoperative Ventilation / G. Cammarota, G. Lauro, I. Sguazzotti и др. // *Respir Care*. - 2020. - Vol. 65. - № 5. - P. 625–635.
142. Girrbaach F. Individualised positive end-expiratory pressure guided by electrical impedance tomography for robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: a prospective, randomised controlled clinical trial / F. Girrbaach, D. Petroff, S. Schulz и др. // *Br J Anaesth*. - 2020. - Vol. 125. - № 3. - P. 373–382.
143. Nguyen T.K. Lung-protective mechanical ventilation for patients undergoing abdominal laparoscopic surgeries: a randomized controlled trial / T. K. Nguyen, V. L. Nguyen, T. G. Nguyen и др. // *BMC Anesthesiol*. - 2021. - Vol. 21. - № 1.
144. Huang D. Lung protective ventilation strategy to reduce postoperative pulmonary complications (PPCs) in patients undergoing robot-assisted laparoscopic radical cystectomy for bladder cancer: A randomized double blinded clinical trial / D. Huang, S. Zhou, Z. Yu и др. // *J Clin Anesth*. - 2021. - Vol. 71.
145. Chun E.H. Comparison of low and high positive end-expiratory pressure during low tidal volume ventilation in robotic gynaecological surgical patients using electrical impedance tomography: A randomised controlled trial / E. H. Chun, H. L. Baik, H. S. Moon и др. // *Eur J Anaesthesiol*. - 2019. - Vol. 36. - № 9. - P. 641–648.
146. Stankiewicz-Rudnicki M. Assessment of Ventilation Distribution during Laparoscopic Bariatric Surgery: An Electrical Impedance Tomography Study / M. Stankiewicz-Rudnicki, W. Gaszynski, T. Gaszynski // *Biomed Res Int*. Hindawi Publishing Corporation. - 2016. - Vol. 2016. - P. 7423162.
147. Li X. Individualized Positive End-expiratory Pressure on Postoperative Atelectasis in Patients with Obesity: A Randomized Controlled Clinical Trial / X. Li, H. Liu, J. Wang и др. // *Anesthesiology*. - 2023. - Vol. 139. - № 3. - P. 262–273.
148. Whalen F.X. The effects of the alveolar recruitment maneuver and positive end-expiratory pressure on arterial oxygenation during laparoscopic bariatric surgery / F. X. Whalen, O. Gajic, G. B. Thompson и др. // *Anesth Analg*. - 2006. - Vol. 102. - № 1. - P. 298–305.
149. Simon P. Individualized versus Fixed Positive End-expiratory Pressure for Intraoperative Mechanical Ventilation in Obese Patients: A Secondary Analysis / P. Simon, F. Girrbaach, D. Petroff и др. // *Anesthesiology*. - 2021. - Vol. 134. - № 6. - P. 887–900.

150. Wei K. Repeated alveolar recruitment maneuvers with and without positive end-expiratory pressure during bariatric surgery: a randomized trial / K. Wei, S. Min, J. Cao и др. // *Minerva Anesthesiol.* - 2018. - Vol. 84. - № 4. - P. 463–472.
151. Elokda S.A. Preemptive alveolar recruitment maneuver followed by PEEP in obese patients undergoing laparoscopic gastric banding. Does it make a difference? a randomized controlled clinical study / S. A. Elokda, H. M. Farag // *Open Anesthesia Journal.* - 2019. - Vol. 13. - № 1. - P. 31–39.
152. Simonsohn U. P-curve: a key to the file-drawer / U. Simonsohn, L. D. Nelson, J. P. Simmons и др. // *J Exp Psychol Gen.* - 2014. – Vol. 143. - №2. – P. 534-547
153. Bigatello L. *Respiratory Physiology for the Anesthesiologist* / L. Bigatello, A. Pesenti // *Anesthesiology.* - 2019. - Vol. 130. - № 6. - P. 1064–1077.
154. Neto A.S. Incidence of mortality and morbidity related to postoperative lung injury in patients who have undergone abdominal or thoracic surgery: a systematic review and meta-analysis / A. S. Neto, S. N. T. Hemmes, C. S. V. Barbas и др. // *Lancet Respir Med.* - 2014. - Vol. 2. - № 12. - P. 1007–1015.
155. Regli A. Ventilation in patients with intra-abdominal hypertension: what every critical care physician needs to know / A. Regli, P. Pelosi, M. L. N. G. Malbrain // *Ann Intensive Care.* - 2019. - Vol. 9. - № 1.
156. Ferrando C. Open lung approach versus standard protective strategies: Effects on driving pressure and ventilatory efficiency during anesthesia - A pilot, randomized controlled trial / C. Ferrando, F. Suarez-Sipmann, G. Tusman и др. // *PLoS One.* - 2017. - Vol. 12. - № 5.
157. Bolther M. Ventilation Strategies During General Anesthesia for Noncardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis / M. Bolther, J. Henriksen, M. J. Holmberg и др. // *Anesth Analg.* - 2022. - Vol. 135. - № 5. - P. 971–985.
158. Campos N.S. Intraoperative positive end-expiratory pressure and postoperative pulmonary complications: a patient-level meta-analysis of three randomised clinical trials / N. S. Campos, T. Bluth, S. N. T. Hemmes и др. // *Br J Anaesth.* - Vol. 128. - № 6. - P. 1040–1051.
159. Bluth T. Effect of Intraoperative High Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) With Recruitment Maneuvers vs Low PEEP on Postoperative Pulmonary Complications in Obese Patients: A Randomized Clinical Trial / T. Bluth, A. Serpa Neto, M. J. Schultz и др. // *JAMA.* - 2019. - Vol. 321. - № 23. - P. 2292–2305.

160. Zorrilla-Vaca A. Individualised positive end-expiratory pressure in abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis / A. Zorrilla-Vaca, M. C. Grant, R. D. Urman и др. // *Br J Anaesth.* - 2022. - Vol. 129. - № 5. - P. 815–825.
161. Li P. Individualized positive end-expiratory pressure (PEEP) during one-lung ventilation for prevention of postoperative pulmonary complications in patients undergoing thoracic surgery: A meta-analysis / P. Li, X. Kang, M. Miao и др. // *Medicine. Medicine (Baltimore).* - 2021. - Vol. 100. - № 28. - P. E26638.
162. Chiumello D. Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome / D. Chiumello, E. Carlesso, P. Cadringer и др. // *Am J Respir Crit Care Med.* - 2008. - Vol. 178. - № 4. - P. 346–355.
163. Guérin C. Acute cor pulmonale and the acute respiratory distress syndrome / C. Guérin, M. A. Matthay // *Intensive Care Med.* - 2016. - Vol. 42. - № 5. - P. 934–936.
164. Amato M.B.P. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome / M. B. P. Amato, M. O. Meade, A. S. Slutsky и др. // *N Engl J Med.* - 2015. - Vol. 372. - № 8. - P. 747–755.
165. Santer P. Mechanical Power during General Anesthesia and Postoperative Respiratory Failure: A Multicenter Retrospective Cohort Study / P. Santer, L. J. Wachtendorf, A. Suleiman и др. // *Anesthesiology.* - 2022. - Vol. 137. - № 1. - P. 41–54.
166. Yessenbayeva G.A. Impact of a positive end-expiratory pressure strategy on oxygenation, respiratory compliance, and hemodynamics during laparoscopic surgery in non-obese patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / G. A. Yessenbayeva, Y. A. Yukhnovich, Z. K. Khamitova и др. // *BMC Anesthesiol.* - 2023. - Vol. 23. - № 1.
167. Erlandsson K. Positive end-expiratory pressure optimization using electric impedance tomography in morbidly obese patients during laparoscopic gastric bypass surgery / K. Erlandsson, H. Odenstedt, S. Lundin и др. // *Acta Anaesthesiol Scand.* - 2006. - Vol. 50. - № 7. - P. 833–839.
168. Boesing C. Individualized Positive End-expiratory Pressure Titration Strategies in Superobese Patients Undergoing Laparoscopic Surgery: Prospective and Nonrandomized Crossover Study / C. Boesing, L. Schaefer, M. Hammel и др. // *Anesthesiology.* - 2023. - Vol. 139. - № 3. - P. 249–261.
169. Scharffenberg M. Respiratory mechanics and mechanical power during low vs. high positive end-expiratory pressure in obese surgical patients - A sub-study of the PROBESE

randomized controlled trial / M. Scharffenberg, M. Mandelli, T. Bluth и др. // J Clin Anesth. - 2024. - Vol. 92.

170. Costa Souza G.M. Intraoperative ventilation strategies for obese patients undergoing bariatric surgery: systematic review and meta-analysis / G. M. Costa Souza, G. M. Santos, S. A. Zimpel и др. // BMC Anesthesiol. - 2020. - Vol. 20. - № 1.

171. Choi J.Y. Positive end-expiratory pressure and postoperative complications in patients with obesity: a review and meta-analysis / J. Y. Choi, M. A. Al-Saedy, B. Carlson // Obesity (Silver Spring). -2023. - Vol. 31. - № 4. - P. 955–964.

172. Wang J. Optimized ventilation strategy for surgery on patients with obesity from the perspective of lung protection: A network meta-analysis / J. Wang, J. Zeng, C. Zhang и др. // Front Immunol. - 2022. - Vol. 13.

173. Meininger D. Positive end-expiratory pressure improves arterial oxygenation during prolonged pneumoperitoneum / D. Meininger, C. Byhahn, S. Mierdl и др. // Acta Anaesthesiol Scand. - 2005. - Vol. 49. - № 6. - P. 778–783.

174. Yessenbayeva G.A. Impact of a positive end-expiratory pressure on oxygenation, respiratory compliance, and hemodynamics in obese patients undergoing laparoscopic surgery in reverse Trendelenburg position: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / G. A. Yessenbayeva, A. M. Meyerbekova, S. I. Kim и др. // BMC Anesthesiol. - 2025. - Vol. 25. - № 61.

175. Yessenbayeva G.A. Optimization of Positive end-expiratory Pressure in Reverse Trendelenburg Position During Laparoscopic Surgery in Adult Patients / G.A. Yessenbayeva, S. Shalekenov, D. Klyuyev и др. // Astana medicinalyк zhurnaly. – 2024. - Vol. 3. - № 122.

## ПРИЛОЖЕНИЕ А

АКТ № 7

**внедрения результатов научно-исследовательской работы**  
ТОО «Национальный Научный Онкологический Центр»  
НАО «Карагандинский Медицинский Университет»

**Наименование предложения:** «Оптимизация положительного давления в конце вдоха (РЕЕР) во время лапароскопической хирургии у взрослых пациентов»

**Работа включена:** На основании данных, полученных в ходе собственного исследования влияния персонифицированного РЕЕР на показатели оксигенации и биомеханики дыхания при лапароскопической холецистэктомии.

**Форма внедрения:** Использование метода персонифицированного подбора РЕЕР на основе оптимальной податливости для улучшения показателей оксигенации и респираторной биомеханики в периоперационном периоде.

**Показания для применения метода:** Пациенты, проходящие лапароскопическую хирургию под общей анестезией с искусственной вентиляцией легких, в положении Тренделенбурга. Пациенты проходящие лапароскопическую хирургию под общей анестезией с искусственной вентиляцией легких. Пациенты проходящие лапароскопическую хирургию под общей анестезией с искусственной вентиляцией легких, имеющие высокий риск травмы легочной ткани.

**Противопоказанием является:**

**Абсолютные:** рефрактерная гипотония, состояние шока, острая сердечнососудистая недостаточность.

**Относительные:** ХОБЛ тяжелой степени, гиповолемия, рестриктивное поражение легких тяжелой степени

**Ответственные за внедрение:**

Заведующий ЦАРИТ – Умбетжанов Е.У.

**Врач-анестезиолог-реаниматолог – Есенбаева Г.А., Жумабаев М.Б.,**  
Меренков Е.А., Авакян Е.С.

**Старший ординатор – Баубекова Х.Б.**

**Эффективность внедрения:** улучшение показателей оксигенации, снижение вероятности нарушений респираторной биомеханики, а также сокращение риска послеоперационных осложнений.

**Предложения, замечания:** проведение данного метода терапии требует получения согласия пациента, опекунов, либо родственников пациента.

**Срок внедрения:** июнь- июль 2024 года

**Исполнители:**

- Врач-анестезиолог – Есенбаева Г.А.
- Врач-анестезиолог – Жумабаев М.Б.
- Врач-анестезиолог – Меренков Е.А.
- Врач исследователь – Есенбаева Г.А.

**Председатель комиссии:**

Заместитель председателя правления

по медицинской деятельности

Мукажанов А.К.

**Ответственные за внедрение:**

Заведующий ЦАРИТ

Умбетжанов Е.У.

Врач исследователь

Есенбаева Г.А.

**Исполнители:**

Старший ординатор

Баубекова Х.Б.

Врач-анестезиолог

Есенбаева Г.А.

Врач-анестезиолог

Жумабаев М.Б.

Врач-анестезиолог

Меренков Е.А.



## ПРИЛОЖЕНИЕ Б

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ

РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

АВТОРЛЫҚ ҚҰҚЫҚПЕН ҚОРҒАЛАТЫН ОБЪЕКТІЛЕРГЕ ҚҰҚЫҚТАРДЫҢ  
МЕМЛЕКЕТТІК ТІЗІЛІМГЕ МӘЛІМЕТТЕРДІ ЕНГІЗУ ТУРАЛЫ

**КУӘЛІК**

2022 жылғы «4» қараша № 30000

Автордың (лардың) жөні, аты, әкесінің аты (егер ол жеке басын куәландыратын құжатта көрсетілсе):  
**ЕСЕНБАЕВА ГҮЛФАЙРУС ӘБДИМАЖИТҚЫЗЫ, Мукатова Ирина Юрьевна, Ярошецкий Андрей Игоревич**

Авторлық құқық объектісі: **ғылыми туынды**

Объектінің атауы: **Персоналифицированный способ оптимизации положительного давления в конце выдоха во время лапароскопических операций.**

Объектіні жасаған күні: **12.04.2022**



Құжат тұңғышқалығын <http://www.kazpatent.kz/ru> сайтының  
"Авторлық құқық" бөлімінде тексеруге болады <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте [kazpatent.kz](http://kazpatent.kz)  
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

ЭЦҚ қол қойылды

Е. Оспанов

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ



РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

## СВИДЕТЕЛЬСТВО

### О ВНЕСЕНИИ СВЕДЕНИЙ В ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕЕСТР ПРАВ НА ОБЪЕКТЫ, ОХРАНЯЕМЫЕ АВТОРСКИМ ПРАВОМ

№ 30000 от «4» ноября 2022 года

Фамилия, имя, отчество, (если оно указано в документе, удостоверяющем личность) автора (ов):  
**ЕСЕНБАЕВА ГҮЛФАЙРУС ӘБДІМАЖИТҚЫЗЫ, Мукатова Ирина Юрьевна, Ярошецкий Андрей Игоревич**

Вид объекта авторского права: **произведение науки**

Название объекта: **Персонафицированный способ оптимизации положительного давления в конце выдоха во время лапароскопических операций.**

Дата создания объекта: **12.04.2022**



Құжат тұңғысқалығын <http://www.kazpatent.kz/ru> сайтының  
"Авторлық құқық" бөлімінде тексеруге болады <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте [kazpatent.kz](http://kazpatent.kz)  
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

Подписано ЭЦП

Е. Оспанов