

ОРДС: скрытые опасности перегруженности Диагноза Martin J. Tobin (перевод Горячев А.С.)

## Абстракт

Диагноз ОРДС служит основанием для нескольких опасных клинических практик. Рандомизированные клинические исследования (РКИ) показали, что дыхательный объем 12 мл/кг увеличивает смертность пациентов, но нет доказательств что 6 мл/кг лучше для пациента чем 11 мл/кг или что-то среднее между ними.

В нынешних руководствах рекомендуется 4 мл/кг, что приводит к сильному ощущению нехватки воздуха (*severe air hunger* воздушному голоду), что требует назначения опасных (но часто неэффективных) седатиков, наркотиков и миорелаксантов. Неадекватное снижение дыхательного объема также способствует двойному триггированию (форма асинхронии), которое способствует перерастяжению альвеол и повреждению легких. В дальнейшем «учёные» потратили много энергии на разработку более точного определения ОРДС, чтобы обеспечить подбор однородных пациентов для включения в клинические исследования (РКИ). Каждый из трех столпов Берлинского определения чрезвычайно ненадежен и является источником путаницы и ненаучных практик. Что касается врачей, работающих у постели больного, ни один из пересмотров не улучшил качество лечения по сравнению с исходным описанием Ashbaugh с соавторами 1967 года. Лечащим врачам лучше бы диагностировать ОРДС на основе распознавания образов и вместо этого сосредоточить свою бдительность на устранении многочисленных скрытых опасностей, которые неизбежно следуют после постановки диагноза.

---

Интенсивная терапия более тесно переплетена с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), чем с любым другим диагнозом. В 2017 году в нескольких журналах были опубликованы статьи-празднования с 50-летием статьи Ashbaugh и соавторов [1]. Размышляя о том, почему непомерно большое количество журнальных статей и сессий на конгрессах по интенсивной терапии посвящены синдрому, составляющему менее одной госпитализации в отделение интенсивной терапии в каждые два месяца (согласно строгим критериям определения), Гаттинони предположил, что основной причиной была сентиментальность [2]. Большинство интенсивистов — хотя и не все [3] — чувствуют себя в долгу у Ashbaugh с соавторами за описание ранее нераспознаваемого синдрома в 1967 году. После перерыва 40 лет два знаковых клинических исследования показали, что дыхательный объем аппарата ИВЛ был решающим фактором, определяющим клинический результат: у пациентов, получавших 12 мл/кг, наблюдалась смертность на 22,1% выше, чем у пациентов, находящихся на ИВЛ 6 мл/кг [4, 5]. На самом деле практические врачи в то время уже отказались от более высоких дыхательных объемов еще до публикации этих исследований [6–8]. Избегание дыхательного объема 12 мл/кг остается единственным терапевтическим шагом, который, как доказано, снижает смертность от ОРДС. Дыхательный объем 12 мл/кг не используется ни у одного

пациента с диагнозом ОРДС, находящегося на ИВЛ, и постановка диагноза ОРДС не влияет на принятие решений у постели больного [3, 9]. Диагноз ОРДС служит обоснованием для некоторых опасных действий (табл. 1).

**Table 1** Perils that ensue upon making a diagnosis of ARDS

Protocol mandate	Physiologic consequences	Clinical problems
Prescription of tidal volume 6 ml/kg in all patients, irrespective of plateau pressure	Severe air hunger ensues when delivered tidal volume does not match heightened stimulation of sensory receptors If mechanical inspiratory time is shorter than neural inspiratory time, double triggering is inevitable	Sedatives, opiates, and paralytic agents do not allay air hunger but contribute to complications Despite adjusting a ventilator to deliver 6 ml/kg, the patient actually receives 12 ml/kg
Fixed PEEP options	Constraints imposed by use of PEEP-F <sub>i</sub> O <sub>2</sub> table	If F <sub>i</sub> O <sub>2</sub> is 0.60: patient got either PEEP 10 or 20 cm H <sub>2</sub> O with no other options If F <sub>i</sub> O <sub>2</sub> is 0.80: patient got either PEEP 14 or 22 cm H <sub>2</sub> O with no other options

Требование протокола	Физиологические последствия	Клинические проблемы
Дыхательный объём 6 мл/кг для всех без учёта давления плато	Несоответствие ДО потребностям приводит к сильному ощущению нехватки воздуха (severe air hunger воздушному голоду)  Когда аппаратный вдох короче времени вдоха дыхательного центра возникает двойное триггирование	Большие дозы седативных, наркотических средств и миорелаксантов не отменяют воздушный голод, но увеличивают количество осложнений  За счёт двойного триггирования пациент с установленным ДО 6 мл/кг получает 12 мл/кг
Строгие предписания по РЕЕР	Таблица, жестко связывающая РЕЕР-F <sub>i</sub> O <sub>2</sub> , ограничивает выбор врача	Если F <sub>i</sub> O <sub>2</sub> равен 0,60: пациент получает РЕЕР 10 или 20 см H <sub>2</sub> O без других вариантов Если F <sub>i</sub> O <sub>2</sub> составляет 0,80: у пациента РЕЕР 14 или 22 см H <sub>2</sub> O без других вариантов

После публикации положительных результатов РКИ рекомендации по ОРДС (ARDS guidelines) обязывали использовать дыхательный объём 6 мл/кг, хотя никогда не было доказано, что 6 мл/кг лучше для пациента чем 11 мл/кг или что-то среднее между ними. Последние рекомендации ещё более радикальны: рекомендуют 4 мл/кг, что влечет за собой неестественный дыхательный объём в 280 мл для среднего человека [10]. У пациентов в критическом состоянии легкие поражены, а стимуляция сенсорных рецепторов приводит к усилению дыхания и одышке [11]. Пациенты с одышкой реагируют попытками более глубокого вдоха. Когда установка низкого дыхательного объема препятствует этому ответу, мучительная одышка обеспечивается за счет гиперактивации дыхательного центра в продолговатом мозге и сигнализацией в кору головного мозга [12].

Одышка усиливается гиперкапнией, вследствие гиповентиляции; повышение  $P_{aCO_2}$  с 45 до 50 мм рт. ст. вызывает увеличение минутной вентиляции до 25 л/мин и ощущению нехватки воздуха (severe air hunger воздушному голоду) [13].

Единственной физиологической переменной, которая отличала два положительных РКИ [4, 5] от трёх отрицательных РКИ [14–16], было среднее давление плато в дыхательных путях. Пациенты с давлением плато более 32 см  $H_2O$  имели значительно более высокую смертность [17]. Давление плато является переменной, которая лучше всего отражает перерастяжение альвеол и вероятность повреждения легких. Вместо того, чтобы сосредоточиться на давлении плато, участники группы экспертов представили рекомендации в отношении дыхательного объема, выраженного в миллилитрах на килограмм. Это аналогично лечению неотложной гипертонической болезни путем титрования дозы антигипертензивных препаратов в зависимости от массы тела пациента, а не корректировки дозировки в ответ на повторяющиеся изменения артериального давления. Последний повторный анализ данных пяти РКИ высокого и низкого дыхательного объема наконец привел к выводу, что дыхательный объем больше не следует определять в миллилитрах на килограмм [18]. Бездумное использование дозы 6 мл/кг, возможно, наиболее распространенный метод лечения пациентов в отделениях интенсивной терапии, в конце концов было признано научно ошибочным [18, 19]. Получая неестественно низкие дыхательные объемы, пациенты восстают против мучительного ощущения нехватки воздуха (severe air hunger воздушного голода) и отказываются от аппарата ИВЛ [20]. Для борьбы с непокорными больными и удержания их на прокрустовом ложе дыхательного объема в 6 мл/кг врачи применяют седативные, наркотические средства и миорелаксанты. Седативные и наркотические средства не устраняют ощущения нехватки воздуха (severe air hunger воздушного голода) [21, 22], а миорелаксанты усугубляют дыхательную недостаточность, устраняя поведенческие сигналы, которые предупреждают врача о дискомфорте пациента [12]. У клиницистов, которые в течение последних 40 лет лечили пациентов на ИВЛ вызывает разочарование тот факт, что большие дозы седативных, наркотических средств и миорелаксантов назначаются бесшабашно, что сводит на нет большие успехи 1980-1990-х годов по сокращению использования этих лекарств. Назначение неестественно низких дыхательных объемов пациентам с давлением плато менее 20 см  $H_2O$  противоречит всем принципам физиологии.

Веб-ресурс ARDS-Network и рекомендации ARDS-Network продвигают универсальный подход к искусственной вентиляции легких. Сторонники протокола, не разбирающиеся в физиологии, не признают, что низкий дыхательный объем обязательно сопровождается сокращением времени аппаратного вдоха [11]. Как только аппаратное время вдоха становится меньше, чем время нейронного вдоха, двойное триггирование неизбежно. Энтузиасты протокола полагают, что они доставляют дыхательный объем 6 мл/кг, но на самом деле пациент получает 12 мл/кг — доказано, что такая настройка увеличивает смертность [4, 5]. Ведение пациентов по таблице PEEP- $F_{iO_2}$  сети ARDS (ARDS-Network) противоречит всем принципам физиологии и даже здравому смыслу. Если  $F_{iO_2}$  был установлен на уровне 60% (обычный выбор при ОРДС), пациент получал либо ПДКВ 10, либо 20 см  $H_2O$ , без каких-либо других вариантов [23]. Если  $F_{iO_2}$  был установлен на уровне 80%, пациент получал либо ПДКВ 14, либо

22 см H<sub>2</sub>O, без других вариантов. Определения ОРДС несколько раз пересматривались с момента первоначального описания Ashbaugh. По мере появления каждой новой формулировки авторы оправдывали свой пересмотр, указывая на серьезные недостатки предыдущего определения и обещая, что поправки исправят прошлые недостатки. Вскоре после того, как Ashbaugh и его коллеги объявили о новом синдроме, доктор Murray стал громогласным критиком, предостерегая врачей от постановки диагноза [24]. Доктор Murray сделал последующий резкий поворот, рекомендуя, что диагноз лучше всего ставить с использованием оценки повреждения легких [25]. Шесть лет спустя Американско-европейский консенсусный комитет заявил, что недостатки шкалы Murray заслуживают нового определения [26]. В 2012 году Берлинская рабочая группа перечислила многочисленные недостатки предшественников и объявила, что их определение было первой попыткой связать международную консенсусную группу, одобренную профессиональными обществами, с эмпирической оценкой пересмотренных критериев на тысячах пациентов [27]. В последние недели появились намеки на то, что готовится еще одна итерация [28]. Делать одно и то же снова и снова и ожидать разных результатов — это то, что прокомментировал Эйнштейн. Это нелестная характеристика.

Недавно я отметил, что фетишистская фиксация на берлинском определении ОРДС, возможно, способствовала увеличению смертности пациентов в разгар пандемии COVID-19 [29]. Некоторые члены Берлинской рабочей группы обиделись на этот вывод [30]. Однако рабочая группа не могла предвидеть, как их определение будет использоваться во время последующей пандемии. Рекомендации ВОЗ по COVID-19 [31] установили четкую связь между диагнозом ОРДС (их цитата № 17 уточняет берлинское определение) и поощрением ранней эндотрахеальной интубации, что, как впоследствии было показано, способствует увеличению смертности от Covid [32]. ВОЗ прямо заявила, что «Гипоксемическая дыхательная недостаточность при ОРДС... обычно требует искусственной вентиляции легких» (контекст предписывал инвазивную форму). Это неправда. Многие пациенты с ОРДС успешно справляются с дыхательной недостаточностью при использовании неинвазивной вентиляции легких или дополнительного кислорода [33, 34]. Поиск в PubMed покажет множество авторов, которые устанавливают связь между постановкой диагноза ОРДС у пациентов с Covid и ранней интубацией; см., например, отчет Ziehr et al. [35] (в их цитате №7 указано берлинское определение), на основании которого Ярошецкий и др. [36] впоследствии прокомментировали это. Определение, предложенное Ashbaugh с соавторами, состояло из простых качественных описаний (тяжелая одышка, учащенное дыхание, гипоксемия, снижение растяжимости легких, альвеолярные инфильтраты). Авторы последующих определений действовали так, как будто они подписались под изречением лорда Кельвина о числовой точности\*. На самом деле именно числовая оболочка трех столпов (берлинского определения) делает их очень хрупкими (рис. 1).

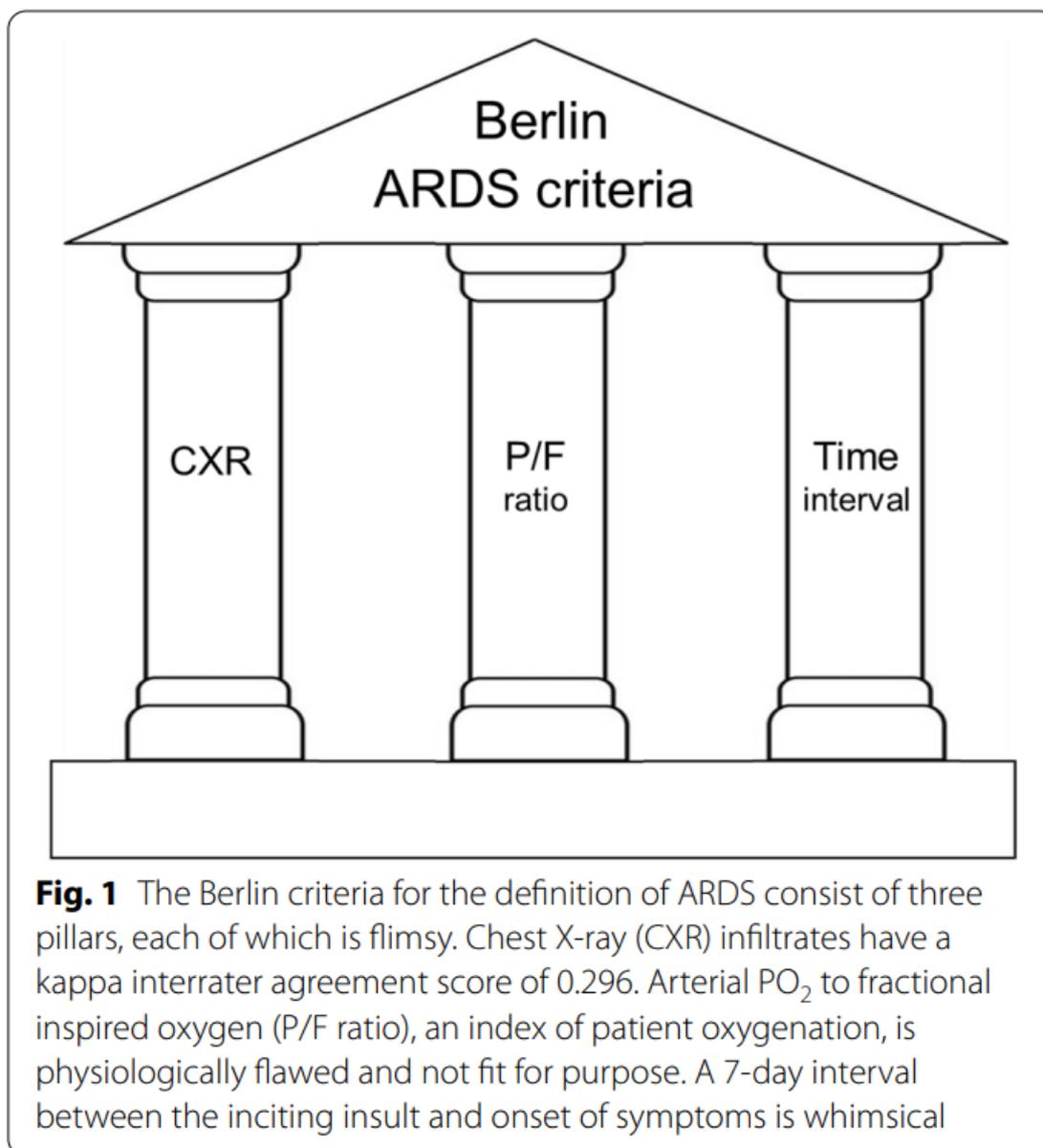


Рис. 1. (перевод подписи к рисунку) Берлинские критерии определения ОРДС состоят на трех хлипких столбах. Инфильтраты на рентгенограмме грудной клетки (СХР) имеют Каппа-показатель межгруппового соглашения 0,296. Показатель оксигенации (соотношение P/F) физиологически неоправдан, это отношение артериального  $PO_2$  к фракции кислорода во вдыхаемом воздухе пациента. 7-дневный интервал между началом заболевания и появлением симптомов ОРДС не вполне обоснован.

Критерии рентгенографических инфильтратов имеют слабое совпадение (dismal interrater agreement) между пациентами: показатель каппа составляет 0,296 каппа score of 0.296) [37]. Берлинская группа утверждает, что ОРДС может быть диагностирован только в том случае, если дыхательная недостаточность выявлена в течение 7 дней после выявленного начала заболевания (напр. сепсис, панкреатит). Этот причудливый временной интервал стал источником серьезной путаницы во время пандемии Covid: авторы полагали, что Covid-пневмония не представляет собой ОРДС, поскольку дыхательная недостаточность возникла через 8–12 дней после появления первых симптомов [38]. Тяжелая гипоксемия всегда была основной предпосылкой диагностики ОРДС. Определения, последовавшие за Ashbaugh, последовательно отражают гипоксемию с точки

зрения соотношения  $PaO_2/FiO_2$ . Murray и его коллеги выбрали это соотношение в качестве критерия аномального газообмена, поскольку его «легче рассчитать на основе информации, обычно доступной в картах пациентов» [25].

Редко когда желание не обременять других давало такой сильный обратный эффект. Уже было известно, что  $PaO_2$  имеет криволинейную зависимость от  $FiO_2$ , которая меняется в зависимости от степени вентиляционно-перфузионного несоответствия и шунтирования [39, 40]. У пациентов с ОРДС и наличием шунта изменения  $FiO_2$  приводят к непредсказуемым колебаниям  $PaO_2/FiO_2$ , превышающим 100 мм рт. ст. [41]. В группе пациентов, отвечающих всем критериям ОРДС, введение 100% кислорода в течение 30 мин приводило к увеличению  $PaO_2/FiO_2$  до такой степени, что 58,5% пациентов больше не соответствовали критериям ОРДС [42].  $PaO_2$  является одним из самых точных измерений в медицине. Некоторые рецепторы, такие как каротидные тельца, реагируют на незначительные изменения  $PaO_2$ , и это ключевой фактор доставки кислорода в мозг и сердце. Напротив,  $PaO_2/FiO_2$  не играет никакой роли ни в одном биологическом процессе. Именно  $PaO_2$ , а не  $PaO_2/FiO_2$  или насыщение кислородом ( $SaO_2$ ), было решающим ключом к разгадке загадки, почему у некоторых пациентов с Covid наблюдалась немая (happy, счастливая) гипоксия (гипоксия без активации дыхательного центра) [43]. Воодушевленные неизменным включением  $PaO_2/FiO_2$  в последовательные определения ОРДС, тысячи авторов сообщали об оксигенации пациентов с учетом этого соотношения. В ранней серии исследований Covid авторы из Сиэтла, сообщили об оксигенации исключительно с точки зрения  $PaO_2/FiO_2$  без упоминания  $PaO_2$  [44]. Соотношение  $PaO_2/FiO_2$ , пожалуй, самый яркий пример закона Грешема (Gresham's law) в медицине, согласно которому плохое измерение вытесняет хорошее измерение. Специалистам по интенсивной терапии следует осознавать, что диагноз, считающийся культовым в сфере интенсивной терапии [2], определяется по самым ненаучным критериям.

Понятно, что исследователи хотели бы уточнить критерии отбора пациентов, чтобы обеспечить включение однородных пациентов в клинические исследования (РКИ), но эту домашнюю работу лучше было бы выполнять посредством частного общения между участниками исследования, не отвлекая врачей занятых лечением тяжелых больных, от более важных вопросов. Пациентам будет обеспечено лучшее лечение, если врачи сосредоточат свое внимание на физиологических проблемах, уникальных для каждого отдельного пациента, и разработают индивидуальные решения [45]. Когда я работаю лечащим врачом, я считаю диагноз ОРДС полезным, в качестве ярлыка. Как и многие синдромы, ОРДС является условным и не имеет четких клинических границ, в отличие от таких как болезнь легионеров или гемиплегия, возникающая в результате кровоизлияния во внутреннюю капсулу (capsula interna). Я ставлю диагноз ОРДС на основе опыта и распознавания совокупности одышки, физических признаков дыхательных усилий [45], гипоксемии и рентгенологических инфильтратов, не закливаясь на цифрах и не привязываясь к закономерностям распределения. [46]. Постановка диагноза ОРДС не является окончательным этапом, и я продолжаю поиск основной причины: лечение пневмококковой пневмонии отличается от лечения панкреатита. ОРДС отягощен нереалистичными стремлениями исследователей (проводящих РКИ), надеющихся с помощью

социологических стратегий превратить невыразимую сущность в онтологическое понимание природной сущности («естественный вид») [28, 29]. Наука развивается иначе, чем в сказке Ганса Христиана Андерсена. Настало время исследователям перестать тосковать по прекрасному лебедю и принять ОРДС как нечто вроде гадкого утенка. Если последующие обсуждения ведущих экспертов по легочной и интенсивной терапии не могут придумать научно удовлетворительное определение ОРДС, действительно ли вероятно, что представители пациентов (недавнее предложение [28] разрешит глубокие эпистемологические\*\* и онтологические\*\*\* загадки, лежащие в его основе? Лауреат Нобелевской премии Peter Medawar, выдающийся эпистемолог биологии прошлого века, предупреждал об опасности почитания определений и их тенденции сковывать разум, а не освобождать его [47]. Ярлыки имеют не более чем номиналистическое использование, а стремление к неизменной неопровержимой уверенности является опасный.

\* «Когда вы можете измерить то, о чем говорите, и выразить это в цифрах, вы что-то об этом знаете; но когда вы не можете его измерить, когда вы не можете выразить его в числах, ваши знания скудны и неудовлетворительны: это может быть началом знания, но вы едва ли в мыслях своих дошли до стадии науки, как бы то ни было» (опубликовано 3 мая 1883 г.)

\*\*Эпистемология (от др.-греч. ἐπιστήμη «научное знание, наука», «достоверное знание» + λόγος «слово», «речь») — философско-методологическая дисциплина, исследующая знание как таковое, его строение, структуру, функционирование и развитие. Нередко (особенно в английском языке) слово выступает как синоним гносеологии.

\*\*\*Онтология (новолат. ontologia от др.-греч. ὄν, род. п. ὄντος — сущее, то, что существует + λόγος — учение, наука) — учение о сущем; учение о бытии как таковом; раздел философии, изучающий фундаментальные принципы бытия, его наиболее общие сущности и категории, структуру и закономерности. Философское учение об общих категориях и закономерностях бытия, существующее в единстве с теорией познания и логикой.

#### References

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967;2(7511):319–23.
2. Gattinoni L, Quintel M. Fifty years of research in ARDS: why is acute respiratory distress syndrome so important for critical care? *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(9):1051–2.
3. Vincent JL, Santacruz C. Do we need ARDS? *Intensive Care Med*. 2016;42(2):282–3.
4. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, LorenziFilho G, Kairalla RA, Deheinzelin D, Munoz C, Oliveira R, Takagaki TY, Carvalho CR. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1998;338(6):347–54.
5. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1301–8.
6. Carmichael LC, Dorinsky PM, Higgins SB, Bernard GR, Dupont WD, Swindell B, Wheeler AP. Diagnosis and therapy of acute respiratory distress syndrome in adults: an international survey. *J Crit Care*. 1996;11(1):9–18.

7. Hickling KG, Henderson SJ, Jackson R. Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 1990;16(6):372–7.
8. Deans KJ, Minneci PC, Danner RL, Eichacker PQ, Natanson C. Practice misalignments in randomized controlled trials: Identification, impact, and potential solutions. *Anesth Analg.* 2010;111(2):444–50.
9. Tobin MJ. Does making a diagnosis of ARDS in patients with coronavirus disease 2019 matter? *Chest.* 2020;158(6):2275–7.
10. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, Hodgson CL, Munshi L, Walkey AJ, Adhikari NKJ, Amato MBP, Branson R, Brower RG, Ferguson ND, Gajic O, Gattinoni L, Hess D, Mancebo J, Meade MO, McAuley DF, Pesenti A, Ranieri VM, Rubinfeld GD, Rubin E, Seckel M, Slutsky AS, Talmor D, Thompson BT, Wunsch H, Uleryk E, Brozek J, Brochard LJ; American Thoracic Society, European Society of Intensive Care Medicine, and Society of Critical Care Medicine. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(9):1253–63.
11. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Ventilatory failure, ventilator support and ventilator weaning. *Compr Physiol.* 2012;2:2871–921.
12. Banzett RB, Similowski T, Brown R. Addressing respiratory discomfort in the ventilated patient. In: Tobin MJ, editor. *Principles and practice of mechanical ventilation.* 3rd ed. New York: McGraw-Hill Inc.; 2012. p. 1267–80.
13. Tobin MJ, Gardner WN. Monitoring of the control of ventilation. In: Tobin MJ, editor. *Principles and practice of intensive care monitoring.* New York: McGraw-Hill, Inc.; 1998. p. 415–64.
14. Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, Granton JT, Hodder RV, Lapinsky SE, Mazer CD, McLean RF, Rogovein TS, Schouten BD, Todd TR, Slutsky AS. Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. Pressure- and Volume-Limited Ventilation Strategy Group. *N Engl J Med.* 1998;338(6):355–61.
15. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, Delclaux C, Chastre J, Fernandez Mondéjar E, Clémenti E, Mancebo J, Factor P, Matamis D, Ranieri M, Blanch L, Rodi G, Mentec H, Dreyfuss D, Ferrer M, Brun-Buisson C, Tobin M, Lemaire F. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(6):1831–8.
16. Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, Shade DM, White P Jr, Wiener CM, Teeter JG, Dodd-o JM, Almog Y, Piantadosi S. Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med.* 1999;27(8):1492–8.
17. Tobin MJ. Culmination of an era in research on the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000;342(18):1360–1.
18. Goligher EC, Costa ELV, Yarnell CJ, Brochard LJ, Stewart TE, Tomlinson G, Brower RG, Slutsky AS, Amato MPB. Effect of lowering Vt on mortality in acute respiratory distress syndrome varies with respiratory system elastance. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(11):1378–85.
19. Tobin MJ. The dethroning of 6 ml/kg as the “go-to” setting in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;204(7):868–9.
20. Tobin MJ, Jubran A, Laghi F. Fighting the ventilator. In: Tobin MJ, editor. *Principles and practice of mechanical ventilation.* 3rd ed. New York: McGraw-Hill Inc.; 2012. p. 1237–58.
21. Simon ST, Higginson IJ, Booth S, Harding R, Weingärtner V, Bausewein C. Benzodiazepines for the relief of breathlessness in advanced malignant and non-malignant diseases in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10(10)
22. Ekström M, Ferreira D, Chang S, Louw S, Johnson MJ, Eckert DJ, Fazekas B, Clark KJ, Agar MR, Currow DC; Australian National Palliative Care Clinical Studies Collaborative. Effect of regular, low-dose,

- extended-release morphine on chronic breathlessness in chronic obstructive pulmonary disease: The BEAMS randomized clinical trial. *JAMA*. 2022;328(20):2022–32.
23. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, Schoenfeld D, Thompson BT; National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2004;351(4):327–36.
24. Murray JF. Editorial: The adult respiratory distress syndrome (may it rest in peace). *Am Rev Respir Dis*. 1975;111(6):716–8.
25. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138(3):720–3.
26. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(3 Pt 1):818–24.
27. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526–33.
28. Ranieri VM, Rubenfeld G, Slutsky AS. Rethinking ARDS After COVID-19. If a "better" definition is the answer, what is the question? *Am J Respir Crit Care Med*. 2022. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.202206-1048CP>.
29. Tobin MJ. Defning ARDS (again): a plea for honesty. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022. <https://doi.org/10.1164/rccm.202210-1987LE>.
30. Ranieri VM, Rubenfeld G, Slutsky AS. Reply to: Defining ARDS (again): a plea for honesty. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022. <https://doi.org/10.1164/rccm.202211-2032LE>.
31. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: Interim guidance 28 January 2020 <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330893/WHO-nCoV-Clinical-2020.3-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Date last accessed: 3 Dec 2022
32. Doidge JC, Gould DW, Ferrando-Vivas P, Mouncey PR, Thomas K, Shankar Hari M, Harrison DA, Rowan KM. Trends in intensive care for patients with COVID-19 in England, Wales, and Northern Ireland. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(5):565–74.
33. Antonelli M, Conti G, Esquinas A, Montini L, Maggiore SM, Bello G, Rocco M, Maviglia R, Pennisi MA, Gonzalez-Diaz G, Meduri GU. A multiple-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2007;35(1):18–25.
34. Messika J, Ben Ahmed K, Gaudry S, Miguel-Montanes R, Rafat C, Sztrymf B, Dreyfuss D, Ricard JD. Use of high-flow nasal cannula oxygen therapy in subjects with ARDS: a 1-year observational study. *Respir Care*. 2015;60(2):162–9.
35. Ziehr DR, Alladina J, Petri CR, Maley JH, Moskowitz A, Medof BD, Hibbert KA, Thompson BT, Hardin CC. Respiratory pathophysiology of mechanically ventilated patients with COVID-19: a cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(12):1560–4.
36. Yaroshetskiy AI, Avdeev SN, Konanykhin VD. Acute respiratory distress syndrome in COVID-19: do all these patients definitely require intubation and mechanical ventilation? *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(10):1480–1.
37. Goddard SL, Rubenfeld GD, Manoharan V, Dev SP, Lafey J, Bellani G, Pham T, Fan E. The Randomized Educational Acute Respiratory Distress Syndrome Diagnosis Study: a trial to improve the radiographic diagnosis of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2018;46(5):743–8.
38. Li X, Ma X. Acute respiratory failure in COVID-19: is it "typical" ARDS? *Crit Care*. 2020;24(1):198.

39. West JB. State of the art: ventilation-perfusion relationships. *Am Rev Respir Dis.* 1977;116(5):919–43.
40. Dantzker DR. Gas exchange in the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med.* 1982;3(1):57–67.
41. Gowda MS, Klocke RA. Variability of indices of hypoxemia in adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 1997;25(1):41–5.
42. Ferguson ND, Kacmarek RM, Chiche JD, Singh JM, Hallett DC, Mehta S, Stewart TE. Screening of ARDS patients using standardized ventilator settings: influence on enrollment in a clinical trial. *Intensive Care Med.* 2004;30(6):1111–6.
43. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Why COVID-19 silent hypoxemia is baffling to physicians. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(3):356–60.
44. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, Greninger AL, Pipavath S, Wurfel MM, Evans L, Kritek PA, West TE, Luks A, Gerbino A, Dale CR, Goldman JD, O'Mahony S, Mikacenic C. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region: case series. *N Engl J Med.* 2020;382(21):2012–22.
45. Tobin MJ. Why physiology is critical to the practice of medicine: a 40-year personal perspective. *Clin Chest Med.* 2019;40(2):243–57.
46. Aberle DR, Wiener-Kronish JP, Webb WR, Matthay MA. Hydrostatic versus increased permeability pulmonary edema: diagnosis based on radiographic criteria in critically ill patients. *Radiology.* 1988;168(1):73–9.
47. Medawar P, Medawar J. *Aristotle to zoos: a philosophical dictionary of biology.* Oxford University Press. Oxford, 1983, p. 66