

УДК 612.134, 612.215.8, 612.213, 612.216.3

<https://doi.org/10.17816/MAJ19311-20>

ВЕНОЗНЫЙ ВОЗВРАТ И ЛЕГОЧНАЯ ГЕМОДИНАМИКА ПРИ ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ С ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ В КОНЦЕ ВЫДОХА

В.И. Евлахов^{1,2}, И.З. Поясов^{1,3}

¹ ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург;

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург;

³ ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет аэрокосмического приборостроения», Санкт-Петербург

Для цитирования: Евлахов В.И., Поясов И.З. Венозный возврат и легочная гемодинамика при искусственной вентиляции легких с положительным давлением в конце выдоха // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19. – № 3. – С. 11–20. <https://doi.org/10.17816/MAJ19311-20>

Поступила: 15.07.2019

Одобрена: 19.08.2019

Принята: 29.08.2019

В обзоре рассмотрены механизмы изменений венозного возврата и легочной гемодинамики при искусственной вентиляции легких с положительным давлением в конце выдоха. В указанных условиях повышение давления в правом предсердии не является ведущей причиной снижения венозного притока крови к сердцу, поскольку при этом повышается также и среднее давление наполнения сосудистой системы, то есть градиент давления для венозного возврата практически не изменяется. Снижение венозного возврата при искусственной вентиляции легких с положительным давлением выдоха обусловлено увеличением сопротивления вен как в результате непосредственного возрастания внутригрудного и трансдиафрагмального давления, так и в результате активации рефлекторных нейрогенных механизмов. В указанных условиях на фоне повышенного давления в альвеолах улучшается диффузионная способность легких, что уменьшает проявления гипоксической легочной вазоконстрикции и способствует снижению легочного сосудистого сопротивления. Характер изменения последнего зависит от реакции интрапаренхимальных сосудов легких — альвеолярных и экстраальвеолярных, что приводит к изменению резистивной и емкостной функций сосудов легких. При высоких величинах положительного давления в конце выдоха (более 30 см вод. ст.) величина альвеолярного давления сопоставима или даже больше давления в легочной артерии (12–16 мм рт. ст.), что способствует снижению сократимости правого желудочка и вызывает уменьшение венозного возврата крови к сердцу. В указанных условиях увеличение коэффициента капиллярной фильтрации сосудов легких может быть обусловлено активацией механочувствительных ваниллоидных каналов транзиторного рецепторного потенциала 4-го типа (transient receptor potential vanilloid-4 — TRPV4) и увеличением входа ионов кальция в эндотелиальные клетки.

Ключевые слова: дыхание с положительным давлением в конце выдоха; венозный возврат; давление и кровотоков в легочной артерии; легочное сосудистое сопротивление; коэффициент капиллярной фильтрации.

VENOUS RETURN AND PULMONARY HEMODYNAMICS UNDER THE POSITIVE END-EXPIRATORY PRESSURE MECHANICAL VENTILATION

V.I. Evlakhov^{1,2}, I.Z. Poyassov^{1,3}

¹ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

² Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³ Saint Petersburg State University of Air-Space Instrumentation, Saint Petersburg, Russia

For citation: Evlakhov VI, Poyassov IZ. Venous return and pulmonary hemodynamics under the positive end-expiratory pressure mechanical ventilation. *Medical Academic Journal*. 2019;19(3):11-20. <https://doi.org/10.17816/MAJ19311-20>

Received: July 15, 2019

Revised: August 19, 2019

Accepted: August 29, 2019

In the review we have discussed the mechanisms of the changes of the venous return and pulmonary hemodynamics which take place in clinical cases of the mechanical lung ventilation with positive end-expiratory pressure. In these conditions the elevating of right atrial pressure does not cause the decreasing of the venous return, because the mean circulatory filling pressure also increases. Thus, the gradient for venous return remains relatively constant. In case of the mechanical lung ventilation with positive end-expiratory pressure the decreasing of the venous return is the result of the elevation of the venous resistance as consequence of the direct increasing of the intrathoracic and transdiaphragmatic pressures and activation of the reflexory neurogenic mechanisms. In the conditions, indicated above,

the increased alveolar pressure leads to the improvement of the diffused lung capacity for oxygen, which decreases the manifestations of the hypoxic pulmonary vasoconstriction and thus — diminishes pulmonary vascular resistance. The character of changes of the last one is determined by the reactions of the two types (alveolar and extraalveolar) intraparenchymal pulmonary vessels. This leads to the changes of the resistive and capacitive functions of the pulmonary vessels. In case of the high levels of the positive end-expiratory pressure (more than 30 cm of water column) the value of alveolar pressure is comparable or even more excessive than pulmonary artery pressure (12–16 mm Hg), which can be the reason of the decreasing of the right ventricular contractility and the venous return. The increasing of the capillary filtration coefficient of pulmonary vessels in the conditions of the mechanical lung ventilation with positive end-expiratory pressure can be the result of the activation of the mechanosensitive transient receptor potential vanilloid-4 (TRPV4) channels and the increasing endothelial calcium entry.

Keywords: positive end-expiratory pressure; venous return; pulmonary artery pressure; pulmonary artery flow; pulmonary vascular resistance; capillary filtration coefficient.

Искусственная вентиляция легких посредством нагнетания воздуха в воздухоносные пути используется в клинической медицине в течение столетий [1]. Еще в XVI в. Парацельс предложил механическое устройство для поддержки дыхания при попытке оживления человека. Путем введения наконечников от кузнечных мехов в ноздри пациентов он пытался вентилировать их легкие [2]. Двумя столетиями позже этот метод был усовершенствован Джоном Хантером, который использовал двухкамерные кузнечные меха собственной конструкции для искусственной вентиляции легких у экспериментальных животных. Его аппарат нагнетал воздух в легкие с положительным давлением, а также создавал отрицательное давление во время выдоха [1, 2].

В 1948 г. А. Курнан и др. предложили режим искусственной вентиляции легких с положительным давлением в конце выдоха (positive end-expiratory pressure, РЕЕР) [3, 4]. Этот режим дыхания характеризуется поддержанием небольшого (5–15 см вод. ст.) положительного давления в дыхательных путях и альвеолах [3, 5–7]. Таким образом, во время выдоха предотвращается коллапс мелких дыхательных путей и альвеол, наблюдаемый при обычном способе искусственной вентиляции легких, который поэтому часто сопровождается развитием повреждения легочной ткани. Следовательно, режим дыхания с положительным давлением в конце выдоха позволяет предотвратить коллапс мелких дыхательных путей и альвеол и способствует увеличению функциональной остаточной емкости, снижению внутрилегочного шунтирования крови, повышению комплаенса (эластичности, растяжимости) легких и улучшению оксигенации крови. По этой причине указанный режим легочной вентиляции применяют у больных с отеком легких, пневмониями, синдромом дыхательных расстройств и др. [3, 5–9]. Вместе с тем при искусственной вентиляции легких с положительным давлением в конце выдоха уменьшается венозный возврат крови к сердцу, что способствует снижению сердечного вы-

броса [8, 10]. Однако известно, что сердечный выброс в указанных условиях может возрастать у больных сердечной недостаточностью даже с тяжелой патологией сердца, например после хирургической коррекции тетрады Фалло [3, 11]. Можно полагать, что конечный эффект (повышение или снижение сердечного выброса) будет зависеть от соотношения величин нескольких гемодинамических показателей: венозного возврата крови к сердцу, сократимости миокарда правого желудочка, оттока крови по легочным венам и сократимости миокарда левого желудочка.

Целью работы было изучение механизмов влияния искусственной вентиляции легких с положительным давлением в конце выдоха на венозный возврат и легочную гемодинамику на основании анализа физиологической и клинической литературы.

В условиях искусственной вентиляции легких путем нагнетания воздуха в воздухоносные пути увеличение объема легких сопровождается повышением альвеолярного и внутригрудного давления, которое зависит также от соотношений комплаенса легких и грудной клетки и может быть рассчитано по следующей формуле [3]:

$$\Delta\text{ITP}/\Delta\text{P}_{\text{ALV}} = 1/(1 + C_{\text{CW}}/C_{\text{L}}),$$

где ΔITP — изменения внутригрудного давления (intrathoracic pressure); $\Delta\text{P}_{\text{ALV}}$ — изменения альвеолярного давления (alveolar pressure); C_{CW} — комплаенс стенки грудной клетки (compliance of chest wall); C_{L} — комплаенс легких (compliance of lungs).

У здорового человека при спокойном дыхании, обеспечивающем среднюю величину дыхательного объема около 500 мл, величины комплаенса стенки грудной клетки и легких примерно одинаковы и составляют 0,2 л/см вод. ст. [3]. Отсюда следует, что соотношение $\Delta\text{ITP}/\Delta\text{P}_{\text{ALV}}$ будет примерно равно $1/2$. Таким образом, можно полагать, что в условиях искусственной вентиляции легких с положительным давлением в конце выдоха половина этой величины будет передаваться на внутригрудное

давление. Однако в условиях легочной патологии, особенно при отеке легких, очень трудно точно предсказать, в какой степени повышение давления в воздухоносных путях будет влиять на величину внутригрудного давления и, следовательно, на величину венозного возврата и легочной гемодинамики [3].

При рассмотрении механизмов влияния режима искусственной вентиляции легких с положительным давлением в конце выдоха на величину венозного притока возникает вопрос взаимосвязи между венозным возвратом и величиной давления в правом предсердии. Установлено, что по мере возрастания давления в воздухоносных путях давление в правом предсердии также повышается, что способствует уменьшению венозного возврата крови к сердцу [9, 12].

В соответствии с классической концепцией А. Гайтона [13], широко распространенной в зарубежной литературе [14–21], величина давления в правом предсердии непосредственно влияет на венозный возврат крови к сердцу, движущей силой которого является градиент давлений между средним давлением наполнения в сосудистой системе (гидростатическое давление в большом круге кровообращения) и давлением в правом предсердии. Таким образом, величина венозного возврата пропорциональна указанному градиенту и обратно пропорциональна сопротивлению венозного оттока [13].

Однако эта точка зрения весьма упрощенная и не отражает реальной картины сложных соотношений показателей системной и кардио-гемодинамики. В модели А. Гайтона кровь из правого предсердия через спадающуюся тонкостенную трубку и насос поступала непосредственно в легочную артерию, то есть создавался коллатеральный путь оттока крови из правого предсердия, минуя правый желудочек. Изменяя производительность насоса, можно было влиять на отток крови из правого предсердия, а поднимая или опуская тонкостенную трубку относительно уровня предсердия — регулировать уровень давления в последнем. Однако очевидно, что в этом случае был нарушен нормальный физиологический механизм поступления крови из правого предсердия в желудочек и таким образом фактически моделировалась недостаточность сократительной функции правого сердца. По этой причине в этой модели А. Гайтоном была получена практически линейная отрицательная зависимость венозного возврата крови к сердцу от давления в правом предсердии, то есть по мере увеличения давления в правом предсердии венозный возврат крови к сердцу уменьшался, а при снижении

правопредсердного давления венозный возврат, напротив, возрастал. Следует также подчеркнуть, что исследования Гайтона, выполненные на животных при отсутствии у них рефлекторных влияний на сердечно-сосудистую систему, не позволяют ответить на вопрос о причинно-следственных соотношениях венозного возврата и давления в правом предсердии в интактной сердечно-сосудистой системе.

Вместе с тем известно, что деятельность предсердий включает в себя резервуарную (в течение систолы желудочков), проводящую (пассивное проведение крови во время расслабления желудочков и диастазиса) и сократительную функцию, которая обеспечивает фазу наполнения желудочков, обусловленную систолой предсердий, а также более быстрое закрытие атриовентрикулярных клапанов вследствие вихревых потоков крови из предсердий в желудочки [14–16]. По данным литературы [22], величина давления в правом предсердии зависит как от величины венозного притока, так и от насосной функции правого сердца. Кроме того, на давление в правом предсердии влияют и многие другие факторы: объем циркулирующей крови, сократительная функция левого сердца, общее периферическое сопротивление сосудов и легочное сосудистое сопротивление, внутригрудное давление [21, 23–25]. По мнению К. Бенжелит, «давление в правом предсердии и венозный возврат крови к сердцу являются взаимозависимыми переменными, однако причинно-следственные соотношения между ними определить очень сложно, особенно в интактной системе кровообращения» [24].

Следует также подчеркнуть, что среднее давление наполнения сосудистой системы, которое в какой-то мере отражает соотношение между емкостью и сопротивлением сосудистого русла, а также объемом циркулирующей крови, определяется по величине давления крови в сосудах, установившегося после остановки сердца. Именно поэтому непосредственное измерение указанного показателя возможно лишь в экспериментах на животных или у человека, находящегося в состоянии клинической смерти. Важно также, что среднее давление наполнения сосудистой системы приложимо в равной степени ко всем сосудам при остановленном кровообращении, тогда как градиент давлений для венозного кровотока формируется между давлением крови в периферических и центральных венах в условиях работающего сердца [21, 23, 24, 26].

В 1979 г. М.Н. Леви, проведя теоретический анализ исследований А. Гайтона, пришел к противоположному заключению о причинно-

следственных связях между давлением в правом предсердии и венозным возвратом. По мнению М.Н. Леви, давление в правом предсердии уменьшается в результате увеличения сердечного выброса, который обеспечивает «откачку» крови из венозного резервуара. Таким образом, увеличение венозного притока происходит не в результате снижения давления в правом предсердии, а вследствие возрастания сердечного выброса и оттока крови из периферических и центральных вен, приводящего к снижению давления в правом предсердии [23]. В теоретической модели Дж. Тайберга также была подтверждена точка зрения М.Н. Леви о том, что давление в правом предсердии уменьшается, поскольку кровь из венозного резервуара «откачивается» в результате увеличения сердечного выброса [25].

Вместе с тем в указанных теоретических моделях авторами искусственно был создан гемодинамический разрыв между оттоком крови из периферических вен и ее последующим притоком в венозный резервуар. Действительно, если бы объем циркулирующей крови в венозной системе был постоянным, то увеличение оттока крови из нее при увеличении сердечного выброса приводило бы к снижению давления в периферических и центральных венах. Однако в условиях замкнутой системы кровообращения, вследствие изменения тонуса вен, может наблюдаться «мобилизация» в сосудистую систему дополнительного количества крови. Так, в ответ на активацию симпатической нервной системы отмечена веноконстрикция, и в результате «резервный объем крови» становится гемодинамически активным, а венозный возврат крови к сердцу возрастает [14, 15, 27]. Кроме того, сдвиги фильтрационно-реабсорбционного равновесия в микроциркуляторном русле также приводят к изменениям объема циркулирующей крови [27]. Следует отметить, что для венозных сосудов характерна релаксация напряжения — способность к поддержанию низкого давления при увеличении объема крови в венах [14–16, 27]. Обратная релаксация напряжения обеспечивает постоянство давления в венах при уменьшении объема крови. В результате вены могут депонировать и мобилизовать значительный объем крови без длительных изменений внутрисосудистого давления. Способность венозных сосудов к прямой и обратной релаксации напряжения, вероятно, поддерживает нормальную величину среднего давления наполнения сосудистой системы и таким образом обеспечивает постоянный градиент давлений для венозного притока в условиях постоянства давления в правом предсердии. Вследствие этого в интактной сердечно-сосу-

дистой системе, особенно при переходных процессах, вызванных сдвигами артериального давления или объема циркулирующей крови, даже в условиях увеличения сердечного выброса давление в правом предсердии может не изменяться или возрастать [17, 24], а не уменьшаться, как следует из моделей, предложенных М.Н. Леви и Дж. Тайбергом.

Критический анализ модели А. Гайтона был предпринят и Г. Бренгельманном в 2003 г. [26]. По мнению автора, кроме принципиально неверного положения А. Гайтона о том, что движущей силой венозного возврата является градиент давления между средним давлением наполнения сосудистой системы и давлением в правом предсердии, ошибочна и сама концепция правопредсердного давления как «независимой переменной», которая контролирует венозный возврат. По мнению Г. Бренгельманна, именно насосная функция сердца, обеспечивающая нормальную величину сердечного выброса, определяет низкую величину давления в правом предсердии. Он также подчеркнул, что А. Гайтон рассматривал взаимосвязи венозного возврата и давления в правом предсердии в статических условиях, а не при переходных процессах в системе кровообращения, вызывающих сдвиги емкости венозного русла. В последнем же случае ответ на вопрос о том, будет ли возрастать венозный возврат при снижении давления в правом предсердии, может быть неоднозначным [26]. Более того, в обзорной работе [23] подчеркнуто, что, «поскольку кривые венозного возврата Гайтона произвели много путаницы и мало ясности, необходимо убрать эту концепцию из образовательных программ».

В проведенных нами исследованиях [28–30] показано, что в условиях повышения артериального давления в ответ на применение вазоактивных веществ присасывающая функция правого предсердия не является значимой для изменений кровотоков по полым венам и формирования суммарного венозного возврата. При этом наблюдается более быстрое восстановление давления в правом предсердии по отношению к исходному значению в сравнении с временной динамикой изменений кровотоков по полым венам и венозного притока. На фоне прироста венозного возврата величина давления в правом предсердии зависит от соотношения величин изменений венозного притока и сократимости миокарда правого желудочка, то есть она представляет собой результирующую для венозного притока крови к сердцу. При этом величина и направленность изменений правопредсердного давления связаны также и со сдвигами давления в легочной

артерии. В случае менее выраженного прироста последнего на фоне возрастания сократимости миокарда правопредсердное давление снижается, тогда как при большем возрастании давления в легочной артерии давление в правом предсердии повышается.

Данные литературы свидетельствуют также, что в условиях искусственной вентиляции легких с положительным давлением в конце выдоха на фоне возрастания давления в правом предсердии увеличивается и среднее давление наполнения сосудистой системы, то есть градиент венозного возврата остается постоянным [3, 31]. Увеличение среднего давления наполнения может быть обусловлено возрастанием «мобилизуемого» объема в результате активации симпатoadренальной системы и констрикции венозных сосудов [3]. Снижение же венозного возврата в указанных условиях является результатом повышения сопротивления вен как вследствие непосредственного возрастания внутригрудного и трансдиафрагмального давления (феномен «водопада»), так и активации рефлекторных нейрогенных механизмов [3]. Следовательно, увеличение внутригрудного давления может вызывать активные реакции венозных сосудов, приводящие к сдвигам их резистивной и емкостной функций, что сопровождается уменьшением венозного притока крови к сердцу. Вместе с тем точные механизмы поддержания градиента для венозного возврата в условиях искусственной вентиляции легких с положительным давлением в конце выдоха остаются малоизученными [3, 9–11].

Изменение внутригрудного давления в условиях искусственной вентиляции легких существенно влияет на легочную гемодинамику. Из литературы известно [27], что малый круг кровообращения представляет собой «контур» большого объема с низким сопротивлением. Относительно низкое сопротивление сосудов легких ($60\text{--}120 \text{ дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$) по сравнению с общим периферическим сопротивлением сосудов большого круга кровообращения и высокая растяжимость легочных сосудов обуславливают малую ($14\text{--}18 \text{ мм рт. ст.}$ в покое) величину среднего давления крови в легочной артерии у человека [15, 16, 27]. По этой причине для легочного кровотока градиент давления между легочной артерией и левым предсердием составляет всего $5\text{--}10 \text{ мм рт. ст.}$ Таким образом, благодаря низкому сосудистому сопротивлению малого круга кровообращения и значительному резерву вазодилатации легочный кровоток в различных условиях может обеспечиваться за счет сравнительно малой работы правого желудочка без большого расхода его энергии.

Вместе с тем при рассмотрении механизмов влияния искусственной вентиляции легких на легочную гемодинамику в клинических исследованиях, как правило, анализируют лишь сдвиги легочного сосудистого сопротивления, не принимая во внимание физиологические особенности легочного кровотока [1, 3–5, 7, 8, 11]. Однако поскольку легочное сосудистое сопротивление существенно меньше, чем общее периферическое сопротивление сосудов большого круга кровообращения, то кинетическая энергия систолического объема правого желудочка в меньшей мере, чем левого в большом круге, трансформируется в потенциальную энергию растяжения сосудов. Вследствие этого во время систолы правого желудочка большая часть его ударного объема переходит из легочной артерии в легочные вены. В период диастолы желудочков давление в легочной артерии снижается, что сопровождается уменьшением легочного кровотока. Повышение же давления в левом предсердии при его сокращении создает настолько выраженное противодействие оттоку крови из легочных вен, что скорость легочного кровотока в указанный период уменьшается практически до нуля. Следовательно, величина легочного кровотока в большой степени зависит от давления в левом предсердии и имеет ярко выраженный пульсирующий характер даже в капиллярах [15, 16, 27, 32–34]. Можно поэтому полагать, что в условиях искусственной вентиляции легких с положительным давлением в конце выдоха характер этих пульсаций будет зависеть от кардиогемодинамики левого сердца, в частности сократимости миокарда левого желудочка. Это предположение требует проверки в дальнейших исследованиях.

Вторая особенность легочного кровотока заключается в наличии внутрилегочных, артериовенозных анастомозов, а также бронхопульмональных шунтов. По данным литературы [15, 16], кровь из артериальных сосудов легких может направляться, минуя легочные капилляры, через запирательные артерии и шунты в легочные вены. Таким образом, кровь протекает по артериовенозным анастомозам не оксигенируясь. При этом, естественно, уменьшается и величина легочного сосудистого сопротивления. Роль артериовенозных шунтов, осуществляющих «короткое замыкание» легочного кровотока, может возрастать в условиях легочной гипертензии. При этом на фоне повышения давления в легочной артерии и увеличения шунтирующего кровотока, с одной стороны, уменьшается перегрузка правого желудочка, а с другой — возрастает поступление неоксигенированной крови в левое сердце [35].

Как отмечено выше, легочная паренхима и бронхи снабжаются кровью из бронхиальных артерий, а между системой кровоснабжения бронхов и легочными венами также имеются физиологические шунты [15, 16]. В нормальных условиях часть крови (1–2 %) из бронхиальных сосудов поступает через венозные бронхопультмональные анастомозы в легочные вены. При нарушении системного и легочного кровообращения может изменяться не только величина, но и направление кровотока по бронхопультмональным анастомозам [35]. Таким образом, шунтирующий кровоток между бронхиальными артериями и венами легких способствует повышению давления в системе легочной артерии, а изменения оттока крови из бронхиальных вен в систему верхней полой вены приводят к сдвигам величины кровотока в этой вене. Следовательно, изменения легочной гемодинамики могут влиять на сдвиги венозного возврата крови к сердцу.

Важно также, что в малом круге кровообращения на долю артериальных легочных сосудов приходится не более 50 % величины легочного сосудистого сопротивления, а почти 30 % его составляет сопротивление венозных сосудов легких [36]. При морфометрическом измерении длины и диаметра сосудов легких кошки и расчете на основании этих данных сопротивления легочных венозных сосудов оно может достигать 49 % величины суммарного легочного сосудистого сопротивления [36]. Следовательно, в малом круге кровообращения сопротивление вен вносит больший вклад в величину легочного сосудистого сопротивления по сравнению с вкладом венозных сосудов в сосудистое сопротивление большого круга кровообращения. Это может быть обусловлено более выраженными, чем в большом круге, разветвлениями легочных венозных сосудов, а также большей зависимостью сопротивления венозных сосудов легких от трансмурального давления [36]. Так, при естественном дыхании во время глубокого вдоха давление воздуха в альвеолах возрастает и сопротивление потоку крови через альвеолярные легочные капилляры также увеличивается. Вместе с тем при увеличении отрицательного внутригрудного давления сопротивление венозных сосудов уменьшается, эти сосуды расширяются и объем крови в них увеличивается. Во время фазы выдоха характер сдвигов сопротивления легочных капилляров и вен изменяется на противоположный, то есть сопротивление легочных капилляров уменьшается, а легочных вен — возрастает. Поскольку сопротивление этих легочных сосудов изменяется противофазно при смене вдоха и выдоха, минимальная величина легочного сосудистого

сопротивления отмечена при объеме воздуха в легких, соответствующем их функциональной остаточной емкости [19, 36, 37].

В условиях же искусственной вентиляции легких с положительным давлением в конце выдоха величина сопротивления легочных сосудов будет определяться взаимодействием нескольких факторов [3]. Во-первых, на фоне повышенного давления в альвеолах улучшается диффузионная способность легких для кислорода, что уменьшает проявления гипоксической легочной вазоконстрикции и способствует снижению легочного сосудистого сопротивления. Во-вторых, при увеличении объема легких от функциональной остаточной емкости до общей емкости легких легочное сосудистое сопротивление возрастает, тогда как емкость легочных сосудов уменьшается. Этот двойственный эффект можно объяснить наличием двух типов интрапаренхимальных легочных сосудов: альвеолярных и экстраальвеолярных. По мере увеличения объема легких альвеолярные сосуды сжимаются, тогда как экстраальвеолярные, напротив, расширяются в ответ на увеличение объема легких. Если величина последнего меньше функциональной остаточной емкости, то преобладают эффекты на экстраальвеолярные сосуды и легочное сосудистое сопротивление снижается. Если же объем легких возрастает больше функциональной остаточной емкости, то преобладают эффекты на альвеолярные сосуды и легочное сосудистое сопротивление возрастает, поэтому графическая зависимость последнего от объема легких приобретает U-образную форму [3].

Важно подчеркнуть, что при высоких величинах положительного давления в конце выдоха (более 30 см вод. ст.) альвеолярное давление уже сопоставимо или даже больше давления в легочной артерии (12–16 мм рт. ст.), что может приводить к снижению сократимости правого желудочка. В условиях же увеличения сопротивления сосудов малого круга кровообращения и перегрузки правого желудочка может развиваться недостаточность его сократительной функции («легочное сердце»). При этом повышается давление в правом предсердии и уменьшается венозный возврат, что сопровождается развитием периферических отеков. Следовательно, в условиях легочной гипертензии сдвиги резистивной функции легочных сосудов могут посредством изменения деятельности правого сердца изменять величину венозного возврата [3, 4, 8, 11, 37–39].

Вместе с тем следует отметить, что изменение внутригрудного давления как при естественном дыхании, так и при искусственной вентиляции легких оказывает маловыраженное

влияние на работу правого желудочка, то есть на его постнагрузку. Это обусловлено тем, что легкие находятся в герметично замкнутой грудной полости и внутригрудное давление действует на альвеолярные и экстраальвеолярные сосуды легких в равной степени [40, 41].

В литературе практически отсутствуют сведения о механизмах сдвигов коэффициента капиллярной фильтрации в сосудах легких при их искусственной вентиляции с положительным давлением выдоха. Так, в работе [42] показано, что снижение частоты легочной вентиляции у крыс уменьшало коэффициент капиллярной фильтрации, который был увеличен в ответ на возрастание дыхательного объема. В исследовании [43], выполненном на изолированных перфузируемых легких кролика, установлено, что при дыхании воздухом повышенное давление вдоха (25 см вод. ст.) в условиях положительного давления в конце выдоха (2 см вод. ст.) в течение 60 мин приводило к возрастанию коэффициента капиллярной фильтрации. Однако гипероксия (дыхание чистым кислородом) не сопровождалась более выраженным возрастанием коэффициента капиллярной фильтрации по сравнению с животными контрольной группы. В работе [44], выполненной на изолированных легких мышей, продемонстрировано, что увеличение проницаемости капилляров в условиях искусственной вентиляции с положительным давлением выдоха обусловлено активацией механочувствительных ванилоидных каналов транзитного рецепторного потенциала 4-го типа (transient receptor potential vanilloid-4 — TRPV4) и увеличением входа ионов кальция в эндотелиальные клетки.

Таким образом, фактическое отсутствие в литературе сведений о механизмах изменений макро- и микрогемодинамики легких в условиях искусственной вентиляции с положительным давлением в конце выдоха обусловлено, вероятно, тем, что измерение ряда показателей легочной микроциркуляции (капиллярное гидростатическое давление, гидростатическое и онкотическое давление в интерстициальном пространстве, коэффициент капиллярной фильтрации, коэффициент осмотического отражения, онкотическое давление в сосудах легких) представляет собой методически и технически весьма сложную задачу даже в стационарных условиях легочного кровообращения.

Для выявления количественной зависимости скорости фильтрации от сдвигов капиллярного гидростатического давления и числа функционирующих капилляров зарубежные авторы, как правило, применяют гравиметрический метод, предусматривающий непрерывную регистра-

цию массы изолированных перфузируемых легких [42–44]. Указанный метод может быть использован и для измерения среднего капиллярного гидростатического давления в исследуемой легочной ткани.

Вместе с тем недостатком гравиметрического метода даже на интактной легочной доле являются дыхательные экскурсии ее паренхимы, отражающиеся на записи массы и затрудняющие оценку ее изменений, поэтому для анализа механизмов изменений легочной макро- и микрогемодинамики при моделировании острой тромбоэмболии легочной артерии и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии на животных нам представляется целесообразным использовать метод волюмометрии экстракорпорально циркулирующей крови. Он был разработан в Институте экспериментальной медицины под руководством академика Б.И. Ткаченко для изучения нормальной физиологии микроциркуляторного русла различных органов, и в частности легких, и применен нами при моделировании острой тромбоэмболии легочной артерии [45]. Следует также подчеркнуть, что методы молекулярной биологии не в полной мере могут дать представление о механизмах изменения легочной макро- и микрогемодинамики в случае положительного давления в конце выдоха, поскольку они, как правило, позволяют рассмотреть только один из факторов ее регуляции. В реальных же условиях интактного кровообращения процессы регуляции являются многоконтурными и полимодальными.

На основании вышеизложенного можно сделать следующие выводы.

1. При искусственной вентиляции легких с положительным давлением в конце выдоха на фоне возрастания давления в правом предсердии увеличивается также и среднее давление наполнения сосудистой системы, то есть градиент давления для венозного возврата остается постоянным. В указанных условиях повышение давления в правом предсердии не является ведущей причиной снижения венозного притока крови к сердцу.

2. Снижение венозного возврата при искусственной вентиляции легких с положительным давлением выдоха происходит в результате увеличения сопротивления вен как вследствие непосредственного возрастания внутригрудного и трансдиафрагмального давления (феномен «водопада»), так и по причине активации рефлекторных нейрогенных механизмов. Точные механизмы поддержания градиента для венозного возврата в условиях искусственной вентиляции легких с положительным давлением в конце выдоха по-прежнему малоизучены.

3. Искусственная вентиляция легких с положительным давлением в конце выдоха вызывает повышение давления в альвеолах и улучшает диффузионную способность легких для кислорода, что уменьшает проявления гипоксической легочной вазоконстрикции и способствует снижению легочного сосудистого сопротивления. Характер изменения легочного сосудистого сопротивления в указанных условиях обусловлен реакциями интрапаренхимальных легочных сосудов, приводящими к сдвигам резистивной и емкостной функций сосудов легких.

4. При высоких величинах положительного давления в конце выдоха (более 30 см вод. ст.) величина альвеолярного давления сопоставима или даже больше давления в легочной артерии (12–16 мм рт. ст.), что может приводить к снижению сократимости правого желудочка и в результате — к уменьшению венозного возврата крови к сердцу.

5. В случае искусственной вентиляции легких с положительным давлением в конце выдоха коэффициент капиллярной фильтрации легочных сосудов возрастает, что может быть обусловлено активацией механочувствительных ванилоидных каналов транзитного рецепторного потенциала 4-го типа и увеличением входа ионов кальция в эндотелиальные клетки.

Работа выполнена по теме 0557-2019-00012 государственного задания Минобрнауки Российской Федерации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

- Acosta P, Santisbon E, Varon J. The use of positive end-expiratory pressure in mechanical ventilation. *Crit Care Clin.* 2007;23(2):251-261. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2006.12.012>.
- Davis JE, Sternbach GL, Varon J. Paracelsus and mechanical ventilation. *Resuscitation.* 2000;47(1):3-5. [https://doi.org/10.1016/s0300-9572\(00\)00237-9](https://doi.org/10.1016/s0300-9572(00)00237-9).
- Luecke T, Pelosi P. Clinical review: positive end-expiratory pressure and cardiac output. *Crit Care.* 2005;9(6):607-621. <https://doi.org/10.1186/cc3877>.
- Mahmood SS, Pinsky MR. Heart-lung interactions during mechanical ventilation: the basics. *Ann Transl Med.* 2018;6(18):349. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.04.29>.
- Grübler MR, Wigger O, Berger D, Blöchlinger S. Basic concepts of heart-lung interactions during mechanical ventilation. *Swiss Med Wkly.* 2017;147:w14491. <https://doi.org/10.4414/smw.2017.14491>.
- Rouby JJ, Lu Q, Goldstein I. Selecting the right level of positive end-expiratory pressure in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(3):1182-1186. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.165.8.2105122>.
- Schmitt JM, Vieillard-Baron A, Augarde R, et al. Positive end-expiratory pressure titration in acute respiratory distress syndrome patients: impact on right ventricular outflow impedance evaluated by pulmonary artery Doppler flow velocity measurements. *Crit Care Med.* 2001;29(6):1154-1158. <https://doi.org/10.1097/00003246-200106000-00012>.
- Bendjelid K, Romand JA. [Cardiopulmonary interactions in patients under positive pressure ventilation. (In French)]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2007;26(3):211-217. <https://doi.org/10.1016/j.annfar.2006.10.027>.
- Berger D, Takala J. Determinants of systemic venous return and the impact of positive pressure ventilation. *Ann Transl Med.* 2018;6(18):350. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.05.27>.
- Bendjelid K, Romand JA. Fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a review of indices used in intensive care. *Intensive Care Med.* 2003;29(3):352-360. <https://doi.org/10.1007/s00134-002-1615-9>.
- Marini M, Caretta G, Vagnarelli F, et al. [Hemodynamic effects of positive end-expiratory pressure. (In Italian)]. *G Ital Cardiol (Rome).* 2017;18(6):505-512. <https://doi.org/10.1714/2700.27611>.
- Berger D, Moller PW, Weber A, et al. Effect of PEEP, blood volume, and inspiratory hold maneuvers on venous return. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016;311(3):H794-806. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00931.2015>.
- Гайтон А.К., Холл Дж.Э. Медицинская физиология / пер. с англ. под ред. В.И. Кобрина, М.М. Галагудза, А.Е. Умрюхина. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: Логосфера, 2018. — 1328 с. [Guyton AK, Hall GE. Medical physiology. Translated from English, ed. by V.I. Kobrin, M.M. Galagudza, A.E. Umryuchin. 2nd ed. revised and updated. Moscow: Logosphaera; 2018. 1328 p. (In Russ.)]
- Морман Д., Хеллер Л. Физиология сердечно-сосудистой системы / пер. с англ. — 4-е изд. — СПб.: Питер, 2000. — 256 с. [Mohrman D, Heller L. Cardiovascular physiology. Translated from English. 4th ed. Saint Petersburg: Piter; 2000. 256 p. (In Russ.)]
- Koeppen BM, Stanton BA. Berne and Levy physiology. 7th ed. Elsevier Science; 2017. 944 p.
- Ganong WF. Ganong's review of medical physiology. 25th ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2016. 912 p.
- Gelman S. Venous function and central venous pressure: a physiologic story. *Anesthesiology.* 2008;108(4):735-748. <https://doi.org/10.1097/aln.0b013e3181672607>.
- Magder S. The classical Guyton view that mean systemic pressure, right atrial pressure, and venous resistance govern venous return is/is not correct. *J Appl Physiol.* 2006;101(5):1533. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00903.2006>.
- Magder S. Heart-lung interaction in spontaneous breathing subjects: the basics. *Ann Transl Med.* 2018;6(18):348. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.06.19>.

20. Mukkamala R, Cohen RJ, Mark RG. A computational model-based validation of Guyton's analysis of cardiac output and venous return curves. *Comput Cardiol*. 2002;29(5):561-564. <https://doi.org/10.1109/cic.2002.1166834>.
21. Pang CC. Measurement of body venous tone. *J Pharm Toxicol Methods*. 2000;44(2):341-360. [https://doi.org/10.1016/s1056-8719\(00\)00124-6](https://doi.org/10.1016/s1056-8719(00)00124-6).
22. Войнов В.А. Патофизиология сердца и сосудов: учеб. пособие. — М.: БИНОМ, 2017. — 208 с. [Voinov VA. Pathophysiology of the heart and vessels: textbook. Moscow: BINOM; 2017. 208 p. (In Russ.)]
23. Beard DA, Feigl EO. Understanding Guyton's venous return curves. *Am J Physiol (Heart Circ Physiol)*. 2011;301(3):H629-H633. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00228.2011>.
24. Bendjelit K. Right atrial pressure: determinant or result of change in venous return? *Chest*. 2005;128(5):3639-3640. <https://doi.org/10.1378/chest.128.5.3639>.
25. Tyberg JV. How changes in venous capacitance modulate cardiac output. *Pflugers Arch (Eur J Physiol)*. 2002;445(1):10-17. <https://doi.org/10.1007/s00424-002-0922-x>.
26. Brengelmann GL. A critical analysis of the view that right atrial pressure determines venous return. *J Appl Physiol*. 2002;94(3):849-859. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00868.2002>.
27. Шмидт Р., Тевс Г. Физиология человека. Т. 2 / пер. с англ. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: Мир, 2006. — 314 с. [Shmidt R, Thews G. Human physiology. Vol. 2. Transl. from English. 3rd ed., revised and updated. Moscow: Mir; 2006. 314 p. (In Russ.)]
28. Ткаченко Б.И., Евлахов В.И., Поясов И.З. О роли постоянного давления в правом предсердии в формировании величины венозного возврата крови к сердцу // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. — 2001. — Т. 87. — № 5. — С. 670–678. [Tkachenko BI, Evlakhov VI, Poyasov IZ. The constant level of the right atrial pressure and its role in the venous return characteristics. *Russian journal of physiology*. 2001;87(5):670-678. (In Russ.)]
29. Tkachenko BI, Evlakhov VI, Poyasov IZ. Relationship between venous return and right-atrial pressure. *Bull Exp Biol Med*. 2001;131(5):421-423. <https://doi.org/10.1023/a:1017903410573>.
30. Tkachenko BI, Evlakhov VI, Poyasov IZ. Relationships between venous return and blood pressure in caval veins and right atrium during pressor stimulation. *Bull Exp Biol Med*. 2001;132(4):926-928. <https://doi.org/10.1023/a:1013642622430>.
31. Jellinek H, Krenn H, Oczenski W, et al. Influence of positive airway pressure on the pressure gradient for venous return in humans. *J Appl Physiol*. 2000;88(3):926-932. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.2000.88.3.926>.
32. Falke KJ. The introduction of positive end-expiratory pressure into mechanical ventilation: a retrospective. *Intensive Care Med*. 2003;29(8):1233-1236. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-1832-x>.
33. Hollander EH, Dobson GM, Wang JJ, et al. Direct and series transmission of left atrial pressure perturbations to the pulmonary artery: a study using wave-intensity analysis. *Am J Physiol (Heart Circ Physiol)*. 2004;286(1):H267-H275. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00505.2002>.
34. Presson RG, Baumgartner WA, Peterson AJ, et al. Pulmonary capillaries are recruited during pulsatile flow. *J Appl Physiol*. 2002;92(3):1183-1190. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00845.2001>.
35. Dorfmueller P, Günther S, Ghigna MR, et al. Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a role for pulmonary veins and systemic vasculature. *Eur Respir J*. 2014;44(5):1275-1288. <https://doi.org/10.1183/09031936.00169113>.
36. Gao Y, Raj JU. Role of veins in regulation of pulmonary circulation. *Am J Physiol (Lung Cell Mol Physiol)*. 2005;288(2):L213-L226. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00103.2004>.
37. Bronicki RA, Anas NG. Cardiopulmonary interaction. *Pediatr Crit Care Med*. 2009;10(3):313-322. <https://doi.org/10.1097/pcc.0b013e31819887f0>.
38. Luecke T, Pelosi P, Quintel M. [Hämodynamische effekte der mechanischen beatmung. (In Germ)]. *Der Anaesthetist*. 2007;56(12):1242-1251. <https://doi.org/10.1007/s00101-007-1274-x>.
39. Pinsky MR. Functional hemodynamic monitoring. *Crit Care Clin*. 2015;31(1):89-111. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2014.08.005>.
40. Pinsky MR. The right ventricle: interaction with the pulmonary circulation. *Critical Care*. 2016;20(1):266-275. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1440-0>.
41. Pinsky MR. Cardiopulmonary interactions: physiologic basis and clinical applications. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(Suppl 1):S45-S48. <https://doi.org/10.1513/annalsats.201704-339fr>.
42. Conrad SA, Zhang S, Arnold TC, et al. Protective effects of low respiratory frequency in experimental ventilator-associated lung injury. *Crit Care Med*. 2005;33(4):835-840. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000159532.56865.8a>.
43. Kopterides P, Kapetanakis T, Siempos I, et al. Short-term administration of a high oxygen concentration is not injurious in an *ex-vivo* rabbit model of ventilator-induced lung injury. *Anesth Analg*. 2009;108(2):556-564. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3181818f07>.
44. Hamanaka K, Jian MY, Weber DS, et al. TRPV4 initiates the acute calcium-dependent permeability increase during ventilator-induced lung injury in isolated mouse lungs. *Am J Physiol (Lung Cell Mol Physiol)*. 2007;293(4):L923-L932. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00221.2007>.
45. Евлахов В.И., Поясов И.З. Альфа-адренергические механизмы констрикторных реакций легочных вен при экспериментальной тромбоземболии легочной артерии // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. — 2018. — Т. 104. — № 10. — С. 1190–1201. [Evlakhov VI, Poyasov IZ. The adrenergic mechanisms of the pulmonary veins constrictor reactions in the experimental pulmonary thromboembolism model. *Russian journal of physiology*. 2018;104(10):1190-1201. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.7868/S0869813918100064>.

Сведения об авторах / Information about the authors

Вадим Иванович Евлахов — д-р мед. наук, заведующий лабораторией физиологии висцеральных систем им. К.М. Быкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург; доцент кафедры нормальной физиологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург. SPIN-код: 9072-4077. E-mail: viespbu@mail.ru.

Илья Залманович Поясов — д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории физиологии висцеральных систем им. К.М. Быкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург; профессор кафедры медицинской радиоэлектроники Санкт-Петербургского государственного университета аэрокосмического приборостроения, Санкт-Петербург. SPIN-код: 7285-0493. E-mail: ilpoar@yandex.ru.

Vadim I. Evlakhov — Doctor of Medical Sciences, Head of the Laboratory of the Physiology of Visceral Systems named acad. K.M. Bykov, Institute of the Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; Docent of the Department of Normal Physiology Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. SPIN-code: 9072-4077. E-mail viespbu@mail.ru.

Ilya Z. Poyassov — Doctor of Biological Sciences, Senior Research Fellow of the Laboratory of the Physiology of Visceral Systems named acad. K.M. Bykov, Institute of the Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; Professor of the Department of the Medical Electronics Saint Petersburg State University of Aerospace Instrumentation, Saint Petersburg, Russia. SPIN-code: 7285-0493. E-mail: ilpoar@yandex.ru.

✉ Контактное лицо / Corresponding author

Вадим Иванович Евлахов / Vadim I. Evlakhov
E-mail: viespbu@mail.ru