

34. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ

34.1. Нарушения легочной вентиляции

34.1.1. *Общая этиология и патогенез нарушений легочной вентиляции*

34.1.1.1. Интегральные патологические процессы и изменения состава крови

34.1.1.2. Патологические процессы в дыхательной рефлекторной цепи

34.1.1.3. Патологические процессы в грудной клетке. Экстрапаренхимальная рестрикция легких

34.1.1.4. Патологические процессы в паренхиме лёгких. Интрапаренхимальная легочная рестрикция

34.1.1.5. Обструкция верхних воздухоносных путей

34.1.1.6. Обструкция нижних воздухоносных путей

34.1.2. *Проявления и последствия нарушений легочной вентиляции*

34.2. Нарушения диффузии газов в лёгких

34.2.1. *Этиология и общий патогенез нарушений альвеолярно-капиллярной диффузии*

34.3. Нарушения гемоперфузии лёгких

34.3.1. *Этиология и общий патогенез нарушений легочной перфузии*

34.4. Нарушения транспорта газов

34.4.1. *Этиология и общий патогенез нарушений транспорта кислорода и углекислого газа*

Дыхательная система представляет собой совокупность анатомических структур, имеющих в качестве главной функции обеспечение организма кислородом и выделение из организма углекислого газа. Дыхательная система включает в себя: нервный аппарат (нервные рецепторы, афферентные пути, дыхательный центр, эфферентные пути); дыхательные мышцы (внутренние и наружные межрёберные мышцы, диафрагма, дополнительные дыхательные мышцы); грудную клетку (позвонки, рёбра, грудина), плевра, легкие (воздухоносные пути, легочная ткань), легочное кровообращение.

Главной функцией дыхательной системы является *внешнее дыхание*, которое осуществляется несколькими процессами: легочной вентиляцией, альвеолярно-капиллярным обменом газов, перфузией легочных кровью, транспортом газов к /от тканей.

Утилизация кислорода в клеточных процессах называется *внутренним дыханием* (клеточное дыхание).

Внешнее дыхание может быть нарушено легочными и внелегочными патологическими процессами.

Внелегочные патологические процессы включают интегральные патологические процессы (нарушения метаболизма, водного, электролитного, кислотно-основного гомеостаза, дизоксии, дистермии) и типические патологические процессы, локализованные в системах организма – в центральной нервной системе (травмы, повышенное внутричерепное давление, отек мозга, кровоизлияние, опухоли, воспаление, стаз, ишемия, аноксия, изменение возбудимости дыхательного центра), эндокринной системе (гипер- и гипотиреозидизм, гипер- и гипокортицизм, гипер- и гипоинсулинизм), в сердечно-сосудистой системе (недостаточность кровообращения в большом и малом кругах, гипоперфузия легких, повышенное внутрилегочное давление), почках (почечная недостаточность), печени (печеночная недостаточность), в системе крови (гемоглобинопатии, анемии), в костно-мышечной системе (контрактура и параличи дыхательной мускулатуры), в плевре (повышенное внутриплевральное давление, плевральный выпот, спайки, пневмо-, гидро- и гемоторакс). Следует отметить, что внелегочные патологические процессы приводят к нарушению внешнего дыхания при интактных легких.

Таблица 34.1

Типические патологические процессы и изменение дыхания

Типические патологические процессы	Изменения внешнего дыхания
<p><i>Внелегочные патологические процессы</i></p> <p><i>Патологические процессы в ЦНС</i> <i>Интегральные патологические процессы</i> <i>Патологические процессы в рефлекторной дуге</i> <i>Патологические процессы в скелете грудной клетки</i> <i>Патологические процессы в плевре</i> <i>Патологические процессы в малом круге кровообращения</i> <i>Патологические процессы в системе крови</i></p>	<p><i>Центральные нарушения вентиляции - дыхательная недостаточность центрального генеза</i></p> <p><i>Реактивные нарушения вентиляции</i></p> <p><i>Рестриктивные нарушения вентиляции - рестриктивная дыхательная недостаточность</i></p> <p><i>Обструктивные нарушения вентиляции обструктивная дыхательная недостаточность</i></p>
<p><i>Легочные патологические процессы</i></p> <p><i>Патологические процессы в верхних воздухоносных путях</i> <i>Патологические процессы в нижних воздухоносных путях</i> <i>Патологические процессы в паренхиме легких</i></p>	<p><i>Нарушение альвеолярно-капиллярной диффузии</i></p> <p><i>Нарушения легочной перфузии</i></p> <p><i>Нарушения транспорта газов кровью</i></p>

Легочные патологические процессы включают повреждение верхних дыхательных путей (воспаление, опухоли, инородные тела, сдавление, стеноз, обструкция, образование рубцов), нижних дыхательных путей (воспаление, спазм, отек, склероз), легочной паренхимы (воспаление, стаз, отек, склероз, инфильтрация, инфаркт, респираторный дистресс, деструкция легких с уменьшением диффузионной поверхности).

Специфические проявления внелегочных и легочных патологических процессов включают в себя изменения внешнего дыхания *центрального* генеза (повреждение нервной системы), *реактивного характера* (ответ на общее нарушение гомеостаза и внелегочные патологические процессы), *рестриктивного* (патологические процессы, локализованные в грудной клетке, дыхательных мышцах, плевре, паренхиме легких), *обструктивного* (патологические процессы, локализованные в воздухоносных путях), *перфузионного* и в результате нарушения *транспорта* газов.

Типические патологические процессы и специфические проявления дыхания приведены в *таблице 34.1*.

Общий патогенез типических патологических процессов изложен в соответствующем разделе учебника «Общая патологическая физиология», поэтому здесь будут изложены патологические процессы, которые изменяют легочную вентиляцию, альвеолярно-капиллярную диффузию, легочную перфузию и транспорт газов, а также их проявления со стороны внешнего дыхания.

34.1. Нарушения легочной вентиляции

Легочная вентиляция представляет собой обмен воздуха между атмосферой и альвеолярным пространством и включает в себя процессы вдоха и выдоха. Вентиляция обеспечивает поступление воздуха из атмосферы в альвеолы, и обратно – из альвеол в атмосферу.

Вдох состоит из цепочки процессов: возбуждение центра вдоха, сокращение дыхательных мышц, расширение грудной клетки, прохождение атмосферного воздуха по воздухоносным путям, наполнение и расширение легочных альвеол. Выдох может быть как пассивным, так и активным.

Внешнее дыхание регулируется дыхательным центром. Дыхательный центр состоит из пневмотаксического центра, расположенного в Варолиевом мосту, центра вдоха и центра выдоха, локализованных в стволе мозга. Для нейронов дыхательного центра характерна способность спонтанно (автоматически), ритмично генерировать нервные импульсы в отсутствие раздражителей из внешней или из внутренней среды. Последовательность процессов вдоха-выдоха обеспечивается взаимно антагонистическими от-

ношениями между инспираторными и экспираторными нейронами – возбуждение нейронов вдоха тормозят нейроны выдоха и наоборот. Импульсы, исходящие от периферических рецепторов (хемотрецепторы сосудов, мышечные и скелетные интерорецепторы) и от прямого воздействия на дыхательный центр химических раздражителей, лишь модулируют возбудимость дыхательного центра, модифицируя частоту и амплитуду дыхания.

Нервные импульсы, генерированные в инспираторных нейронах, передаются через медуло-спинальный эфферентный путь на мотонейроны шейного отдела спинного мозга (С4 – иннервируют диафрагму) и грудного отдела (Т1-Т12 – иннервируют наружные межреберные мышцы) и инициируют вдох. Нервно-мышечные соединения являются холинергическими. Сокращение дыхательной мускулатуры вызывает экскурсию (расширение) грудной клетки в сагитальном направлении (увеличивается расстояние между грудиной и позвоночником), фронтальном (поднятие ребер в горизонтальное положение) и продольном направлении (опущение диафрагмы). Результатом расширения грудной клетки является увеличение её объема. Легкие не контактируют непосредственно со стенками грудной клетки, так как отделены от них виртуальной полостью (плевральная полость) – пространство, заполненное малым количеством (ок. 1 мл) смазывающей жидкости, которая обеспечивает легкое скольжение листков плевры. Давление в межплевральном герметичном пространстве постоянно пониженное (отрицательное) по сравнению с атмосферным давлением, но колеблется в зависимости фазы дыхания: на вдохе разница составляет 6–8 см водного столба, а на выдохе – 3–5 см водного столба. Из-за отрицательного давления, созданного в плевральной полости, легкие во время вдоха следуют за экскурсией грудной клетки, альвеолярное пространство расширяется, создавая здесь отрицательное давление по сравнению с атмосферой. Градиент давления между атмосферой и легочными альвеолами (давление выше в атмосфере) заставляет атмосферный воздух проникать в альвеолы, вплоть до выравнивания внутриальвеолярного давления с атмосферным. Одновременно с наполнением альвеол воздухом альвеолярные стенки расширяются, возбуждая механорецепторы, расположенные в их толще. Нервные импульсы, генерированные механорецепторами, посредством обратной связи (*feed-back*) тормозят центр вдоха, прерывая его.

Выдох может быть как пассивным, так и активным. У здоровых людей в покое выдох является пассивным актом. Существует несколько сил, которые обеспечивают пассивный выдох. К ним относятся следующие: поверхностное натяжение плевральной жидкости, направленное к центру грудной клетки (центростремительная сила), сила гравитации (тяжесть грудной клетки, приподнятой при вдохе), эластичность мышц, суставов, эластическая тяга легочных альвеол. Эти силы возвращают грудную клетку в

первоначальное положение, сжимая легкие и формируя градиент давления между альвеолами и атмосферой с более высоким давлением в альвеолах. Это приводит к выталкиванию альвеолярного воздуха в атмосферу – таким образом осуществляется пассивный выдох.

Таблица 34.2

Статические и динамические показатели внешнего дыхания

Статические показатели внешнего дыхания	Объемные значения показателей внешнего дыхания (литры)
Общий объем легких	5,97
Жизненный объем	4,78
Дыхательный объем	0,5
Резервный объем вдоха	3,28
Резервный объем выдоха	0,98
Остаточный объем	1,19
Динамические показатели внешнего дыхания	Значение динамических показателей
Частота дыхания в покое	16 движений/ мин.
Максимальная скорость выдоха	500 л/мин.
Максимальная скорость вдоха	300 л/мин.
Максимальный минутный объем	130 л/мин.
Минутный объем альвеолярной вентиляции в покое	4.9 л/мин.
Минутный объем вентиляции мертвого анатомического пространства	2.1 л/мин.

Активный выдох (произвольный или непроизвольный при гипоксемии) осуществляется за счет сокращения мышц выдоха (внутренние межреберные и мышцы брюшного пресса). Сокращение внутренних межреберных мышц развивают силы противоположные силам наружных межреберных мышц, что приводит к сокращению объема грудной клетки. Сокращение мышц брюшного пресса повышает внутрибрюшное давление, которое смещает внутренние органы и диафрагму внутрь грудной клетки. Оба действия увеличивают внутригрудное давление, создавая положительный градиент давления и форсированный выход альвеолярного воздуха в атмосферу. После выдоха следует дыхательная пауза (апноэ), которая завершает цикл внешнего дыхания.

Легочная вентиляция зависит от двух параметров: амплитуды (глубины) и частоты дыхания. Вентиляционные параметры легких зависят от ана-

томических особенностей дыхательного аппарата и количественно оцениваются статическими и динамическими показателями.

Статические и динамические показатели дыхания у молодых здоровых мужчин (средние значения) представлены в *таблице 34.2*.

34.1.1. Общая этиология и патогенез нарушений легочной вентиляции

Общими причинами нарушения легочной вентиляции являются типичные патологические процессы, локализованные как в легких (легочные патологические процессы), так и вне легких. К внелегочным патологическим процессам относятся те процессы, которые поражают составные элементы аппарата дыхания, а также интегральные патологические процессы.

34.1.1.1. Интегральные патологические процессы и изменения состава крови

К биохимическим параметрам крови, которые поддерживаются внешним дыханием, относятся следующие: парциальное давление кислорода в артериальной крови (P_{aO_2}), парциальное давление углекислого газа в артериальной крови (P_{aCO_2}) и концентрация ионов водорода (рН). В свою очередь, эти биохимические параметры крови посредством кибернетической обратной регуляции (*feed-back*) изменяют внешнее дыхание с целью поддержания гомеостаза внутренней среды.

На уровне моря парциальное давление кислорода в атмосферном воздухе составляет 155 мм рт.ст., в альвеолярном воздухе и артериальной крови – примерно 100 мм рт.ст., а в венозной крови – лишь 40 мм рт.ст. Поддержание в альвеолярном воздухе и в крови более низкого, по сравнению с атмосферой, давления кислорода – это способ защиты клеток организма от токсического действия кислорода.

Содержание углекислого газа в атмосферном воздухе составляет 0,03%, а парциальное давление его – 0,22 мм рт.ст. В то же время давление углекислого газа в альвеолярном воздухе и в артериальной крови равно 40 мм рт. ст., а в венозной крови – 46 мм рт. ст. Таким образом, давление углекислого газа в альвеолярном воздухе превышает примерно в 200 раз его давление в атмосфере. Увеличенная концентрация углекислого газа в крови обеспечивает поддержание кислотно-щелочного баланса и значения рН внутренней среды равно примерно 7,36, что является более жизненно важным параметром, чем концентрация кислорода. Можно считать, что

легочная вентиляция активно поддерживает постоянно повышенную концентрацию углекислого газа в альвеолах и, соответственно, в крови. Изменения концентрации углекислого газа в альвеолярном воздухе (и в артериальной крови) характеризуют состояние легочной вентиляции: 40 мм рт. ст. – нормовентиляция, > 41 мм рт. ст. – гиповентиляция, < 39 мм рт. ст. – гипервентиляция.

Концентрация ионов водорода в крови выражается отрицательным десятичным логарифмом – рН, который в норме в артериальной крови равен примерно 7,36 (в клетках – 6,9). Исключительно важным является значение внешнего дыхания в быстрой регуляции кислотно-щелочного равновесия посредством интенсификации вентиляции и выделения излишек углекислого газа при ацидотических состояниях или посредством замедления вентиляции и удержания в организме углекислого газа при алкалозных состояниях. В свою очередь, первичные расстройства легочной вентиляции ведут к дыхательному ацидозу или алкалозу.

Биохимические параметры крови, контролируемые внешним дыханием – PaO_2 , PaCO_2 , рН, воспринимаются хеморецепторами стенок сосудов, сосредоточенными преимущественно в каротидном клубочке и в аорте. Каротидные и аортальные хеморецепторы в ответ на снижение парциального давления кислорода и рН и на увеличение парциального давления углекислого газа генерируют нервные импульсы, которые передаются через афферентные пути (волокна блуждающего нерва) к дыхательному центру. Каротидный клубочек в 7 раз более чувствителен, чем аортальные рецепторы и его возбуждение одновременно увеличивает частоту и глубину дыхания, в то время как возбуждение рецепторов аортальной зоны – лишь ускоряет внешнее дыхание. Наряду с периферическими хеморецепторами существует также и рецепторы в мозге – центральные хеморецепторы. Предназначение центральных и периферических рецепторов различно. Так, например, через периферические рецепторы преимущественно реализуется влияние гипоксемии на внешнее дыхание, в то время как гиперкапния и ацидоз действуют преимущественно на центральные рецепторы, которые воспринимают химический состав межклеточной жидкости ствола мозга. В этом контексте роль периферических рецепторов состоит в поддержании дыхательных рефлексов в условиях острой глубокой гипоксии, когда нервные центры заторможены из-за нехватки энергии и, потому, не реагируют на прямое действие химических раздражителей. Таким образом, периферические рецепторы могут считаться последней структурой дыхательного рефлекса, которая продолжает функционировать при тяжелой гипоксии. Тот факт, что периферические хеморецепторы не реагируют на незначительные изменения pO_2 в крови свидетельствует о том, что эти структуры не предназначены для регуляции внешнего дыхания в состоянии покоя или при физической нагрузке,

но только для поддержания дыхания в условиях глубокой гипоксии или при нарушениях центральных механизмов дыхания.

Интегральные и атологические процессы существенно влияют на внешнее дыхание. К ним относятся тяжелые расстройства нервной деятельности (мозговая кома), эндокринопатии (гипотиреоз, гипокортицизм, гипер- и гипоинсулинизм), почечная недостаточность, печеночная недостаточность, недостаточность кровообращения, анемии, нарушения метаболизма (гипогликемия, гиперкетонемия), нарушения водного баланса (экзикоз, отек мозга), электролитные нарушения (гипонатриемия, гиперкалиемия), изменения осмотического давления (гиперосмия, гипоонкия), нарушения кислотно-щелочного равновесия (ацидоз, алкалоз), дистермии (гипо- и гипертермия). Экзогенной причиной нарушения легочной вентиляции являются изменения состава атмосферы – гипоксия и гиперкапния атмосферы.

Общим патогенетическим знаменателем перечисленных выше патологических процессов являются гипоксемия, гиперкапния, гипер-Н-иония, а возможный финальный эффект – паралич дыхательного центра, остановка внешнего дыхания (апноэ).

Гипоксемия представляет собой уменьшение напряжения кислорода в артериальной крови ниже 50 мм рт.ст. Гипоксемия увеличивает легочную вентиляцию, хотя в меньшей степени, чем чистая гиперкапния или гиперкапния в комбинации с гипоксией. Глубокая гипоксемия приводит к угнетению дыхательного центра и к остановке дыхания – апноэ. В связи с более высокой, по сравнению с кислородом, чувствительностью дыхательного центра к углекислому газу, чрезмерное выведение его из организма при гипервентиляции с установлением гипокапнии уменьшает возбудимость дыхательного центра, что подавляет легочную вентиляцию и вызывает даже апноэ. Это происходит при гипоксии, ассоциированной с гипокапнией, при гипероксемии (повышение давления кислорода в крови), при вдыхании чистого кислорода. Это вызывает гипероксию с одновременной гипокапнией. Сочетание гипероксии с гипокапнией еще больше снижает реактивность дыхательного центра и может привести даже к его торможению. В таких случаях для поддержания возбудимости дыхательного центра рекомендуется ингаляция карбогена – смеси газов, состоящей из 94% кислорода и 6% углекислого газа.

Гиперкапния представляет собой увеличение напряжения углекислого газа в артериальной крови (выше 46 мм рт. ст.). Гиперкапния является результатом его возросшей продукции либо затруднения его выведения из организма. Гиперкапния является самым сильным возбудителем дыхательного центра, вызывая гипервентиляцию, в то время как гипокапния вызывает гиповентиляцию, вплоть до остановки дыхания. Например, повышение давления углекислого газа в артериальной крови с 40 до 60 мм рт.ст. увеличивает объем легочной вентиляции с 7 л/мин до 65 л/мин, а давление углекислого газа в крови равно 70 мм рт. ст. является максимально переносимым и уве-

личивает легочную вентиляцию до 75 л/мин. Концентрация CO_2 свыше 70 мм рт. ст. вызывает паралич дыхательного центра и остановку дыхания. Снижение давления углекислого газа в крови уменьшает реактивность дыхательного центра также и для других раздражителей (включая гипоксию) вплоть до паралича дыхательного центра и остановки легочной вентиляции.

H⁺-гипериония (ацидоз) представляет собой повышение концентрации ионов водорода в крови. Постоянство концентрации ионов водорода в крови поддерживается различными гомеостатическими механизмами, одним из которых является легочная вентиляция, что обеспечивает выделение избытка углекислого газа. Дыхательный центр исключительно чувствителен к колебаниям рН – уменьшение этого параметра на 0,1 единицы возбуждает дыхательный центр и увеличивает легочную вентиляцию на 2 л/мин., в то время как повышение значения рН приводит к подавлению дыхательного центра и гиповентиляции. Следует отметить, что параллельно с непосредственным действием ионы водорода влияют на дыхательный центр и посредством выделения углекислого газа из бикарбонатов плазмы крови, что также вызывает гиперкапнию и гипервентиляцию.

Гипоксемия, гиперкапния, ацидоз различного происхождения ведут к реактивным изменениям внешнего дыхания: одышка, глубокое и ускоренное дыхание, периодическое дыхание, апноэ.

Изменения внешнего дыхания, как ответ на изменение биохимического состава крови, первоначально имеют адекватный гомеостатический характер и направлены на поддержание гомеостаза посредством приведения внешнего дыхания в соответствие с потребностями организма. Следует подчеркнуть, что даже адаптивные или компенсаторные легочные реакции могут привести к различным дисгомеостазам – дыхательному алкалозу, одновременно с повышением проницаемости кровеносных сосудов мозга, повышением внутричерепного давления и отеку мозга. Предельные изменения состава крови ведут к апноэ – клинической смерти.

34.1.1.2. Патологические процессы в дыхательной рефлекторной цепи

Периферические рецепторы являются источником афферентного возбуждения и поддерживают активность дыхательного центра. Дефицит афферентных импульсов обнаруживается у недоношенных новорожденных детей и проявляется асфиксией. В таких случаях необходима дополнительная афферентация, например, посредством механического раздражения кожи ягодиц, ножек чтобы инициировать первый вдох. Напротив, избыток афферентных импульсов вызывает частое, но поверхностное дыхание с

увеличением доли вентиляции мертвого анатомического пространства и соответствующим уменьшением альвеолярной вентиляции. В качестве источника чрезмерной афферентации могут служить патологические процессы, локализованные в брюшине, легких, коже.

Дыхательный центр характеризуется пейсмекерной деятельностью – способностью спонтанно генерировать эфферентные нервные импульсы, под влиянием которых происходит инициация внешнего дыхания – вдоха и выдоха. Частота импульсов, генерированных дыхательным центром, модулируется периферическими нейрорецепторами – хеморецепторами, которые воспринимают биохимические параметры крови (давление O_2 , CO_2 , концентрацию ионов водорода), и механорецепторами дыхательных мышц, воздухоносных путей, плевры. Таким образом, активность дыхательного центра приводится в соответствие с актуальными потребностями организма и сохраняется гомеостаз биохимических параметров.

Нарушение деятельности дыхательного центра может произойти из-за патологических процессов, повреждающих любую часть дыхательного рефлекса: нейрорецепторы, афферентные пути, нервные центры, эфферентные пути. Непосредственными причинами нарушения активности дыхательного центра являются прямые его повреждения (энцефалиты, повышенное внутричерепное давление, черепно-мозговые травмы, тяжелые гипоксии, шок, кома, передозировка снотворных и седативных средств, наркоз, наркотики).

К нарушениям дыхательного центра относятся снижение его возбудимости, паралич.

Нарушения активности дыхательного центра проявляются в виде первичной гиповентиляции, ночного апноэ (остановка дыхания во сне), апнейзиса, периодического дыхания, остановки дыхания. Нужно отметить, что первичные повреждения дыхательного центра приводят к нарушению легочной вентиляции при сохранении всего функционального потенциала дыхательного аппарата (дыхательных мышц, грудной клетки, плевры, воздухоносных путей и легочной паренхимы), однако этот потенциал не востребуется.

Нервно-мышечный дыхательный аппарат (дыхательная “помпа”, жизненная “помпа”) включает межреберные нервы и мышцы, диафрагмальный нерв и диафрагму и может быть поврежден на уровне центральной и периферической нервной системы, на уровне нервно-мышечных соединений или непосредственно на уровне дыхательных мышц.

Паралич диафрагмы. Диафрагма является самой важной дыхательной мышцей и имеет наибольшее (после сердца) жизненное значение для человека. Диафрагма иннервирована диафрагмальным нервом, берущим начало от С4 (частично от С3 и очень редко от С5).

Дисфункции диафрагмы являются следствием нейрогенных нарушений (прерывание передачи импульсов из нервной системы вследствие

травм спинного мозга, сирингомиелии, полиомиелита) и нарушений проводимости диафрагмального нерва (травма, хирургическое вмешательство на грудной клетке и сердце, радиотерапия, опухоли – 30% случаев, нейроинфекции, аневризма аорты, выпотной плеврит, загрудинный зоб, герпес, уремия, инфекции, сахарный диабет). Нарушения функции диафрагмы могут быть вызваны также различными врожденными анатомическими дефектами (диафрагмальная грыжа со смещением брюшных органов в грудную полость). Все перечисленные повреждения могут вызвать односторонний либо двухсторонний паралич диафрагмы.

Патологические процессы, повреждающие нервно-мышечные соединения диафрагмы и межреберных мышц, – это отравление антихолинэстеразными препаратами и продуктами бытовой химии (инсектициды), курареподобными веществами, ботулинистическим токсином, а также невриты и миозиты.

Любые нарушения функции диафрагмы и межреберных мышц вызывают изменения вентиляции посредством ограничения экскурсий грудной клетки и неспособности создавать отрицательное внутригрудное давление, достаточное для осуществления вдоха. Функциональная неспособность межреберных мышц компенсируется диафрагмой, в то время как отсутствие сокращений диафрагмы не могут быть компенсированы межреберными мышцами. Это обусловлено тем, что при повреждении диафрагмы во время вдоха, вызванного сокращением межреберных мышц, происходит смещение парализованной диафрагмы и брюшных органов в полость грудной клетки, что делает невозможным процесс вдоха. Организм человека не обладает другими механизмами, способными компенсировать дыхание, нарушенное обездвиженной диафрагмой, поэтому двухсторонний паралич диафрагмы ведет к серьезным нарушениям дыхания – рестриктивная недостаточность вентиляции со снижением общей и жизненной емкости легких до 50 % и к асфиксии. Односторонний паралич диафрагмы часто протекает бессимптомно.

34.1.1.3. Патологические процессы в грудной клетке. Экстрапаренхимальная рестрикция легких

Примечательным свойством дыхательного аппарата является податливость (растяжимость, способность к расширению), которая позволяет расширение грудной клетки и прием атмосферного воздуха при вдохе. Общая растяжимость дыхательного аппарата является алгебраической суммой растяжимости грудной клетки и легких. Она зависит от любых изменений в грудной клетке, плевре и легких. Так как объем вдыхаемого воздуха прямо зависит от степени растяжимости дыхательного аппарата, её уменьшение ведет к *рестриктивной дыхательной недостаточности*.

Легочная рестрикция возможна при уменьшении общей растяжимости дыхательного аппарата за счет преимущественного уменьшения растяжимости грудной клетки (*экстрапаренхимальная легочная рестрикция*), либо за счет преимущественного уменьшения растяжимости легких (*внутрипаренхимальная легочная рестрикция*). Легочная рестрикция любого происхождения сопровождается сокращением экспансии легких и уменьшением статических и динамических дыхательных показателей.

Экстрапаренхимальная легочная рестрикция вызвана повреждениями грудной клетки, нервно-мышечного аппарата, плевры. При рестриктивных нарушениях наблюдается уменьшение полной растяжимости дыхательного аппарата, что ведет к уменьшению легочных объемов.

Повреждения грудной клетки, которые чаще всего приводят к нарушению вентиляции – это кифосколиоз, анкилозный спондилит, ожирение, торакопластика.

Повреждения плевры. Плевра (висцеральный и париетальный листки) образует герметически закрытую полость, которая, посредством изменений внутриплеврального давления, осуществляет экскурсию легких. Повреждения плевры нарушают герметичность плевральной полости либо вызывают внутриплевральную гипертензию. В обоих случаях имеет место сдавление или даже спадение легкого, рестрикция их экскурсий с нарушением вентиляции. К наиболее частым повреждениям плевры относятся плевральный выпот, пневмоторакс, гемоторакс, опухоли.

Плевральный выпот. В норме плевральная полость содержит примерно 1 мл жидкости, которая формируется из равновесия между фильтрационными силами (гидростатическое давление в кровеносных сосудах висцеральной и париетальной плевры) и силой резорбции (онкотическое давление в сосудах крови и давление интерстициальной жидкости, зависящее от лимфатического дренажа). Плевральный выпот представляет собой дисбаланс этих сил с преобладанием фильтрации плазмы над резорбцией фильтрата и лимфатического дренажа. Выпот представлен транссудатом и экссудатом.

Транссудат представляет собой скопление ультрафильтрата плазмы крови в плевральной полости вследствие врожденных пороков сердца, цирроза печени, ателектатической болезни, нефротического синдрома, перитонеального диализа, микседемы, облитерирующего перикардита. Транссудат имеет характерные физико-химические свойства – прозрачность или опалесценция, низкая вязкость, содержит до 3% белков, небольшое количество клеток, стерилен.

Экссудат образуется при воспалительных процессах (плевриты любой этиологии, парапневмонии), злокачественных опухолях, эмболии легочной артерии, сосудистых коллагенозах, туберкулезе, саркоидозе, асбестозе, панкреатите, травме, перфорации пищевода, радиационном плеврите.

Дифференциация экссудата от транссудата основывается на определении физико-химических, биохимических и биологических свойств и имеет диагностическое значение. Так, экссудат характеризуется абсолютной концентрацией белков более 3%, содержанием серопротеинов более 50% от концентрации белков в плазме крови, активностью лактатдегидрогеназы более 60% от её активности в плазме крови, содержанием холестерина более 45 мг/дл. Экссудат характеризуется высоким содержанием клеток (лейкоцитов) и, как правило, инфицирован патогенными микроорганизмами, вызвавшими воспаление. В случае установленного экссудата, необходим дифференцированный цитологический анализ, окраска по Грамму, бактериологический анализ для получения дополнительной информации об этиологии воспалительного процесса.

Пневмоторакс представляет собой наличие в плевральной полости воздуха, проникшего через повреждения грудной клетки или через поврежденный бронх, сообщающийся с плевральной полостью. Сообщение плевральной полости с атмосферой выравнивает давление воздуха в альвеолах с давлением в атмосфере, затрудняя или делая невозможным вдох (при двустороннем пневмотораксе).

Наличие жидкости (транссудата, экссудата, крови) или воздуха в плевральной полости уменьшает экскурсию легких, уменьшая статические и динамические показатели внешнего дыхания (дыхательный объем, резервный объем вдоха, минутный объем дыхания) и, в дальнейшем, приводит к дыхательной недостаточности.

Подытоживая изложенное, необходимо отметить следующее. При первичных поражениях нервно-мышечного аппарата, грудной клетки и плевры имеет место уменьшение эффективности дыхательных движений, уменьшение растяжимости структур дыхательного аппарата, и, в конце концов, происходит уменьшение легочной вентиляции. В этих случаях первоначально функция дыхательного центра сохранена. Впоследствии, когда изменяется газовый состав крови и кислотно-щелочной баланс, нарушается и функция дыхательного центра, что усугубляет нарушения вентиляции. При первичных рестриктивных нарушениях проходимость дыхательных путей, альвеолярно-капиллярная диффузия, а также перфузия легких не нарушены. В дальнейшем, однако, нарушаются и эти функции – происходит рефлекторный спазм сосудов в слабо вентилируемых альвеолах, что ведет к гипоперфузии этих альвеол, изменяется структура альвеолярной стенки с нарушением диффузии, присоединяется воспалительный процесс, который приводит к обструкции дыхательных путей. Таким образом, в финале устанавливаются комплексные процессы со смешанными рестриктивными, обструктивными, диффузионными и перфузионными нарушениями.

34.1.1.4. Патологические процессы в паренхиме легких. Интрапаренхимальная легочная рестрикция

Пространством эффективной легочной вентиляции являются альвеолы – диффузионная единица дыхательного аппарата. Общее количество альвеол увеличивается от 10 млн при рождении ребенка до, приблизительно, 300 млн у взрослых. Одновременно, с возрастом происходит и увеличение в объеме существующих альвеол. Совокупность легочных альвеол со средним диаметром 0,25 мм и капилляров малого круга образует контакт крови с воздухом общей площадью ок. 80 м².

Альвеолы, как и все структуры грудной клетки, обладают двумя основными качествами: растяжимостью и эластичностью.

Растяжимость – это способность растягиваться под действием приложенной центробежной силы, что позволяет увеличение объема и наполнение их атмосферным воздухом при вдохе. Уменьшение растяжимости ведет к сокращению экскурсии легких – наступает рестрикция легких с рестриктивными нарушениями вентиляции.

Второй характерной особенностью альвеол является эластичность – способность возвращаться к первоначальной форме и объему после того, как они были подвержены деформации во время вдоха. Эластичность альвеол обусловлена их собственной эластичностью (благодаря наличию в их стенках эластических волокон) и поверхностным натяжением жидкости, покрывающей их сурфактанта. Сурфактант – это вещество фосфолипидной природы, которое уменьшает поверхностное натяжение на границе альвеола-воздух. Благодаря сурфактанту, эластичность альвеол становится величиной непостоянной, изменяющейся при вдохе и выдохе. Так, при наполнении воздухом и растяжении альвеол, их поверхность увеличивается, а концентрация сурфактанта уменьшается (при этом неизменное количество сурфактанта распределено на большей альвеолярной поверхности). Это увеличивает поверхностное натяжение и эластическую центростремительную силу, что препятствует чрезмерному расширению альвеол.

При выдохе процессы идут в обратном направлении: выход воздуха из альвеол ведет к уменьшению их объема и площади поверхности, а концентрация сурфактанта растет, так как общее неизменное количество сурфактанта распределяется на меньшей альвеолярной поверхности. Это уменьшает поверхностное натяжение и эластическую силу альвеол, что препятствует их спадению и слипанию. Благодаря этому механизму, даже при максимальном выдохе, стенки альвеол не прилипают друг к другу, а в альвеолах сохраняется определенный объем воздуха, называемый остаточным.

Внутривнутрипаренхимальная рестрикция легких представляет собой уменьшение общей растяжимости дыхательного аппарата за счет сокращения

растяжимости и эластичности легких. Встречается при диффузных поражениях легких, в результате которых устанавливается избыточная эластическая сила легких, что и ведет к уменьшению всех легочных объемов.

Итак, рестриктивное уменьшение легочной вентиляции является результатом обратимого или стойкого уменьшения эластичности и растяжимости легочной паренхимы. Процессы, вызывающие рестрикцию легких, многочисленны. К ним относятся: системные заболевания (коллагенозы – склеродермия, полимиозит, дерматомиозит, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит); некоторые медикаменты (нитрофураны, золото, циклофосфамид, метотрексат); первичные заболевания легких (саркоидоз, легочный васкулит, альвеолярный протеиноз, эозинофильная пневмония, облитерирующий бронхиолит, организация пневмонии); инфильтрация легких неорганической пылью (силикоз, асбестоз, пневмокониоз, бериллиоз); фиброз легких, вызванный тяжелыми металлами, органической пылью, идиопатический пневмофиброз, после острой интерстициальной пневмонии, интерстициальной лимфоцитарной пневмонии, радиотерапии. Дополнительно к уменьшению общего и дыхательного объема легких, фиброзирующие процессы создают дисбаланс между вентиляцией и перфузией, нарушают диффузию кислорода, создают внутрилегочное шунтирование, что поддерживает умеренную гипоксемию даже в покое и тяжелую гипоксемию при физической нагрузке. В ответ на гипоксемию появляется легочная гипервентиляция, обеспечиваемая, преимущественно, увеличением частоты дыхания, т.к. функциональные объемы легких уменьшены. Более поздними последствиями являются воспаление и прогрессирующее фиброзирование паренхимы легких, уменьшение васкуляризации одновременно с повышением периферического сопротивления в малом круге, легочная гипертензия, легочное сердце.

Рестрикция легких различного генеза ведет к рестриктивной дыхательной недостаточности. Как правило, рестриктивные процессы характеризуются уменьшением функционального остаточного объема легких (FRC, с англ. *Functional residual capacity*). FRC – это объем воздуха, остающегося в легких после спокойного выдоха, когда дыхательные мышцы полностью расслаблены, а движение потока воздуха остановлено. Таким образом, FRC представляет собой сумму резерва выдоха и остаточного объема. Значение FRC определяется равновесием между центростремительной эластической силой легких и центробежной эластической силой грудной клетки. Фиброзирующие поражения легких характеризуются уменьшением FRC и других легочных объемов, являясь исходом поражения легких, плевры или структур грудной клетки.

Рестрикция легких ведет к уменьшению их наполнения воздухом, и, соответственно, уменьшению вентилируемой альвеолярной поверхности до

ступной для газообмена. Тяжесть рестриктивных нарушений соответствует степени уменьшения общего объема, жизненной емкости, дыхательного объема и функционального остаточного объема легких, при сохранении проходимости дыхательных путей. В итоге уменьшается общая диффузионная способность легких и, одновременно, увеличивается сопротивление сосудов малого круга, дыхание становится частым и поверхностным. В случае, когда рестриктивные нарушения вызваны альтерацией легочной паренхимы, параллельно нарушается и трансальвеолярный газообмен, что клинически проявляется дефицитом кислорода в крови, особенно при физической нагрузке.

Пневмосклероз – типический патологический процесс, характеризующийся избыточным ростом соединительной ткани в интерстиции легких – межальвеолярных перегородках и смежных структурных, включая кровеносные сосуды (см. гл. 14, том 1).

Причинами пневмосклероза могут быть воспалительные процессы в легочной паренхиме (пневмонии), нарушение крово- и лимфообращения (продолжительная венозная гиперемия, стаз крови или лимфостаза), инфаркт легких, пропитывание ксенобионтами – антракоз, силикоз, асбестоз, острый респираторный дистресс – синдром, аллергические воспаления и др.

В патогенезе пневмосклероза (фиброза) участвует много факторов, но наиболее частыми являются воспаление легочной паренхимы (пневмониты, альвеолиты). Клетки, участвующие в воспалении (лимфоциты, макрофаги, нейтрофилы) выделяют цитокины, активирующие размножение фибробластов и избыточное образование коллагеновых волокон.

Пневмосклероз нарушает все функции дыхательного аппарата – вентиляцию, диффузию, перфузию. Таким образом, избыточный рост соединительной ткани уменьшает как растяжимость, так и эластичность легочной паренхимы, одновременно вызывая уменьшение дыхательного объема, гиповентиляцию, увеличение остаточного объема. Также снижается диффузионная способность фиброзированного альвеолярно-капиллярного барьера, уменьшается общая площадь диффузии, а, в дальнейшем, при вовлечении в процесс бронхов, наблюдается их обструкция, вызывающая обструктивные нарушения вентиляции. Фиброзирование кровеносных сосудов ведет к уменьшению площади общего поперечного сечения сосудов малого круга с легочной гипертензией, а, в дальнейшем, и к легочному сердцу.

Эмфизема легких. Эмфизема легких – это стойкое избыточное расширение воздушных пространств легких дистальнее терминальных бронхиол. При эмфиземе легких наблюдается деструкция фибриллярного каркаса альвеолярной стенки, их чрезмерное расширение, разрушение и уменьшение общего количества альвеол, уменьшение общей поверхности диффузии, растяжение капилляров малого круга.

В настоящее время, в патогенезе эмфиземы легких принята гипотеза нарушения равновесия содержания в легких протеиназ и антипротеиназ. Первичной причиной нарушения баланса протеиназы/антипротеиназы может быть врожденный либо приобретенный дефицит антипротеазных ферментов или повышение протеазной активности в альвеолах. Согласно этой гипотезе, разрушение легочной паренхимы может быть следствием снижения антипротеазной защиты легких, избытка выделяемых в легких протеиназ либо комбинированным действием обоих факторов. Таким образом, эмфизема представляется результатом нарушения равновесия между протеиназами и антипротеиназами в сторону преобладания протеиназ.

В норме, в крови циркулирует определенное количество ферментов, включая протеазы экзокринных пищеварительных желез (главным образом, поджелудочной железы). Эти циркулирующие ферменты диффундируют из крови и накапливаются в легочной паренхиме. Другим источником ферментов для паренхимы легких являются фагоциты (особенно полиморфноядерные лейкоциты), количество которых значительно возрастает при воспалительных процессах в легких. Таким образом, в легочной паренхиме появляется протеазный потенциал, представленный панкреатическими протеазами из системного кровотока, а также коллагенозой, эластазой и другими протеазами, продуцированными нейтрофилами и мононуклеарными фагоцитами. Эти ферменты разрушают межклеточное вещество паренхимы легких (эластические и коллагеновые волокна, основное вещество), уменьшают эластичность альвеол и вызывают эмфизему.

Протеазный потенциал легочной паренхимы прямо пропорционален интенсивности воспалительного процесса и усиливается провоспалительными факторами (например, сигаретным дымом).

Повреждающему действию протеолитических ферментов в легких противостоит антипротеазная система, представленная различными антиферментами, которые подавляют протеолитическую активность, поддерживая целостность альвеолярной паренхимы. Основной их функцией является инактивация протеаз, продуцируемых нейтрофилами и выделяемых в легочный интерстиций при воспалительных процессах (трипсина, эластазы, протеазы 3, катепсина G). Эластаза нейтрофилов представляет собой основную протеиназу, ответственную за деструкцию альвеол.

Общая антипротеазная активность альвеол представлена почти исключительно (около 95%) альфа-1-антитрипсином (ААТ). ААТ синтезируется, в основном, гепатоцитами; после выхода из печени он циркулирует в несвязанном виде в крови до диффузии в интерстициальную и альвеолярную жидкость. Дефицит ААТ может быть наследственным и приобретенным.

Наследственный дефицит ААТ – одно из наиболее распространенных врожденных заболеваний представителей белой расы, которое встречается с

частотой 1:3–5 тыс. (Надо отметить, что среди летальных генетических дефектов, дефицит ААТ стоит на первом месте. Генетический дефект проявляется неспособностью печени синтезировать ААТ, низким содержанием ААТ в плазме, и, как следствие, сниженным содержанием его в альвеолах. Было установлено, что содержание ААТ в плазме ниже 20–53 ммоль/л предрасполагает к эластолизу с ранней панацинарной эмфиземой, а достоверный риск эмфиземы появляется при уровне ААТ в плазме ниже 1 ммоль/л.

Основной причиной приобретенной недостаточности ААТ является курение. Повреждающее действие сигаретного дыма заключается в инициации воспалительных процессов в легочной паренхиме с эмиграцией лейкоцитов, секретирующих протеолитические ферменты, в прямом угнетении ААТ, в повреждении ресничек эпителия бронхов, гиперплазии и гиперсекреции бронхиальных желез. Сигаретный дым – это единственный экзогенный фактор, с доказанным риском развития эмфиземы легких. У курильщиков риск развития эмфиземы легких в 2,8 раз больше, чем у некурящих. Увеличение смертности от эмфиземы было достоверно установлено у курильщиков со стажем более 20 лет.

Другими экзогенными факторами развития эмфиземы легких являются внутривенные инфузии медикаментов, содержащих волокна целлюлозы, тальк (например, метадон, метилфенидат), кокаин, героин, иммунодефициты различного генеза, хронические инфекции, СПИД, васкулиты, заболевания соединительной ткани.

При отсутствии ААТ в альвеолах нарушается равновесие между протеазами и антипротеазами с последующим нарушением целостности альвеолярной стенки, что снижает механическую прочность и эластическую тягу альвеол. Уменьшение эластичности делает невозможным возврат альвеол на выдохе к первоначальному объему, что вызывает чрезмерное их расширение, увеличение остаточного объема, то есть воздуха, который не может быть выведен из альвеол даже при максимальном форсированном выдохе. Соответственно, пропорционально увеличению остаточного объема, уменьшается дыхательный объем и жизненная емкость легких – таким образом устанавливается эмфизема легких.

Эмфизема легких подразделяется на центрацинарную, панацинарную и парасептальную.

Центрацинарная эмфизема легких начинается в дыхательных бронхиолах и распространяется дистально. Эта форма эмфиземы, названная также центролобулярной, связана с курением и развивается преимущественно в верхних отделах легких.

Панацинарная эмфизема легких равномерно разрушает все близлежащие альвеолы и локализуется преимущественно в нижних отделах легких. Наблюдается у гомозиготных пациентов с дефицитом ААТ.

При парасептальной (дистальной ацинарной) эмфиземе легких повреждаются преимущественно дистальные воздухоносные пути и альвеолярные мешки. Процесс локализуется вокруг легочных перегородок или плевры. Хотя воздухообмен сохранен, верхушечные эмфизематозные пузыри могут привести к спонтанному пневмотораксу.

Эмфизема легких, как правило, сопровождается хроническим бронхитом, вследствие чего патологические изменения появляются не только в легочной паренхиме, но и в средних и крупных бронхах. Хронический бронхит характеризуется увеличением в объеме и усилением секреции желез слизистой оболочки бронхов, очагами плоскоклеточной метаплазии слизистой бронхов, воспалением и утолщением их стенок, дисфункцией ресничек (гипоили акинезия ресничек), гиперплазией гладких мышц бронхов. В дыхательных бронхиолах, пораженных одновременно с более крупными бронхами, происходит мононуклеарное воспаление с закупоркой просвета слизистыми пробками, клеточной метаплазией, гиперплазией гладкой мускулатуры, фиброзом и деформацией. Таким образом, эмфизема легких и воспаление мелких дыхательных путей всегда встречаются вместе. Все это, наряду с потерей эластического каркаса альвеол, нарушают вентиляцию легких.

Эмфизема легких характеризуется увеличением остаточного объема легких, уменьшением резервного объема выдоха, форсированным выдохом в покое (экспираторная одышка). При эмфиземе имеет место «клапанный» обтурационный механизм – при вдохе слизистая пробка из бронхиолы аспирируется в альвеолы, не мешая вдоху, а при выдохе возвращается в бронхиолы, затрудняя его. При стойкой хронической эмфиземе легких эти изменения становятся необратимыми, что вызывает морфологические изменения в легких, вплоть до пневмосклероза.

При умеренной эмфиземе уменьшение вентиляции в большей степени связано с потерей эластичности, чем с воспалением. Напротив, при далеко зашедшем процессе уменьшение вентиляции в большей степени связано с изменением свойств бронхиол.

При эмфиземе легких, одновременно с разрушением альвеол, изменяются также и сосуды малого круга. Так, в интима артерий и артериол появляются аномальные продольные мышечные волокна с утолщением мышечной оболочки и фиброзированием интимы. Расширение бронхиальных вен может привести к шунтированию вен большого круга с левым предсердием.

Патогенетическая коррекция нарушенного равновесия протеазы/антипротеазы состоит в угнетении воспалительных явлений в альвеолах, генерирующие протеазы, лечение астмы, предупреждение и лечение респираторных инфекций, стимулирование продукции ААТ либо заместительная терапия этим препаратом. В настоящее время для лечения дефицита ААТ предлагается заместительная терапия антиэнзимами, к примеру, ежене-

дельные внутривенные инфузии проластина, который содержит человеческие плазматические белки, в том числе и фракции антипротеаз. Следует отметить, что для курильщиков единственной возможностью продления жизни является отказ от этой привычки.

Ателектаз. Ателектаз (гр. *ateles* и *ektasis* – полное бездействие) – уменьшение объема, спадение и прекращение вентиляции части или всего легкого. В зависимости от этиологии ателектаз делится на обструктивный и необструктивный.

Обструктивный ателектаз – это результат обструкции долевых или сегментарных бронхов (соответственно возникает долевой или сегментарный ателектаз). Обструкция бронхов приводит к прекращению вентиляции части пораженного легкого, газы из альвеол абсорбируются в кровь, альвеолы спадаются. В начале процесса перфузия спадавшегося участка продолжается еще какое-то время, но, в отсутствии вентиляции, региональная гипоксемия приводит к рефлекторной вазоконстрикции сосудов невентилируемых альвеол. Это уменьшает до минимума перфузию ателектазированного участка с перераспределением крови к вентилируемым альвеолам.

Необструктивный ателектаз может быть следствием многих факторов. К ним относятся: **а)** потеря контакта между париетальной и висцеральной плеврой, наличие в плевральной полости воздуха, экссудата, трансудата, крови (пассивный ателектаз); **б)** повышение внутриплеврального давления, сдавление легких (компрессионный ателектаз); **в)** отсутствие сурфактанта, острый респираторный дистресс, лучевая пневмония, травма легкого, пневмосклероз и инфильтративные поражения легких, которые увеличивают поверхностное натяжение альвеол, снижая их растяжимость и провоцируя спадение этих альвеол (адгезивный ателектаз).

Из-за отключения участка легкого от вентиляции уменьшается дыхательный объем и возрастает объем функционального мертвого пространства – так возникает гиповентиляция с гипоксемией и гиперкапнией. В невентилируемых участках кровеносные сосуды спазмируются (рефлекторная вазоконстрикция), что приводит к нарушению равновесия вентиляции-перфузии, что усугубляет гипоксемию. Кроме того, вазоконстрикция в малом круге кровообращения приводит к легочной гипертензии и, в последующем, к легочному сердцу.

Уменьшение объема легочной паренхимы встречается при пневмэктомии, деструктивных процессах в легких и также приводит к рестриктивному нарушению вентиляции легких.

Отек легких. Отек легких – это избыточное накопление жидкости сосудистого происхождения в интерстиции легочной паренхимы или в полости альвеол. В норме существует равновесие между выходом в интерстиций фильтра крови и её удалением с лимфой (лимфатический дренаж). Отек

представляет собой преобладание фильтрации над дренажем вследствие первичного увеличения выхода жидкости из сосудов, либо нарушения лимфатического дренажа при нормальной фильтрации. В самом начале процесса излишек жидкости накапливается в интерстиции межальвеолярных перегородок (*интерстициальный отек легких*), а впоследствии жидкость выходит в полость альвеол (*альвеолярный отек легких*). Оба эти процесса уменьшают объем альвеолярного пространства и нарушают легочную диффузию.

Причинами отека легких могут быть: а) факторы, повышающие гидростатическое давление крови в сосудах малого круга (гидростатический фактор, кардиогенный отек легких); б) повышение проницаемости сосудистой стенки при вдыхании окислов азота, фосгена, при гипероксии, аспирации воды или желудочного сока, при действии эндотоксинов, лучевых поражениях (мембраногенный фактор, токсический отек легких); в этом случае интерстициальный отек легких наступает при нормальном давлении крови в капиллярах; в) блок лимфатического дренажа (лимогенный отек). В каждом случае патогенез отека легких зависит от вызвавшей его причины.

В легких существуют различные противоотечные механизмы. Так, проницаемость для воды альвеолярного эпителия меньше, чем проницаемость сосудистого эндотелия, что препятствует, какое-то время, выходу жидкости из интерстиция в альвеолы. Более того, повышение давления жидкости в интерстиции приводит к её обратной фильтрации в сосуды, что препятствует развитию альвеолярного отека. Накопление жидкости в интерстиции разбавляет белки, уменьшает онкотическое давление, что также способствует возврату жидкости в просвет сосудов. Существенным компенсаторным противоотечным механизмом является усиление лимфатического дренажа и отток избытка интерстициальной жидкости.

Гиперемия легких (артериальная и венозная гиперемия) имеет в качестве главного патогенетического звена увеличение давления крови в легочных капиллярах и венах с нарушением циркуляции в малом круге кровообращения и в бронхиальных сосудах большого круга кровообращения.

Увеличение давления крови в бассейне легочных артерий, в капиллярах и легочных венах увеличивают фильтрацию жидкости из сосудов в межклеточное пространство и в альвеолы (транссудация, межклеточный и альвеолярный отек). Отек, в свою очередь, уменьшает податливость и растяжимость альвеол, увеличивает сопротивление, оказываемое диффузии газов, увеличивает альвеолярное мертвое пространство (альвеолы, которые не участвуют в диффузии), увеличивают количество неоксигенированной крови, притекающей к левому сердцу – венозная примесь (уменьшается процент оксигемоглобина в артериальной крови), приводит к гипоксемии и гиперкапнии. В хронических случаях происходит перерождение стенок кровеносных сосудов и альвеол – возникает пневмосклероз, зарастание сосудов соедини-

тельной тканью, уменьшение емкости малого круга, гипертензия в малом круге, гиперфункция, гипертрофия и недостаточность правого желудочка.

Застой крови в бронхиальных венах ведет к набуханию слизистой бронхов, сужению их просвета и увеличению аэродинамического сопротивления.

Особым случаем легочного застоя и отека легких является острая недостаточность левого желудочка – сердечная астма.

Легочный застой проявляется одышкой, гипервентиляцией, рестриктивными и обструктивными нарушениями вентиляции, нарушением диффузии газов.

Острый респираторный дистресс-синдром у взрослых. Острый респираторный дистресс-синдром («шоковое легкое», болезнь гиалиновых пленок) представляет собой симптомокомплекс, который включает воспаление и инфильтрацию легочной паренхимы, увеличение проницаемости альвеоло-капиллярного барьера, альвеолярный легочный отек, формирование протеиновых пленок, которые покрывают альвеолярную поверхность. Летальность при этом синдроме составляет около 50%. Причинами острого респираторного дистресс-синдрома является диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, ожоги, обширные травмы, геморрагический шок, вдыхание жидкостей (например, при утоплении), тотальные пневмонии, массивные трансфузии, обширные микроэмболии, внутрисосудистая агрегация клеток крови, инактивация альвеолярного сурфактанта. Результатом действия этих факторов является значительное увеличение проницаемости биологических мембран, включая и альвеолярно-капиллярный барьер, усиленная фильтрация и накопление в альвеолах внутрисосудистой жидкости богатой протеинами, включая фибриноген. Коагуляция протеинов формируют гиалиновые пленки, которые покрывают альвеолы и препятствует диффузии газов, что приводит к тяжелой гипоксемии, которая не устраняется даже при вдыхании чистого кислорода. Индурация стенок альвеол уменьшает податливость легких, а инактивация сурфактанта ведет к их спадению и формированию множественных микроателектазов.

Острый респираторный дистресс-синдром у новорожденных. Острый респираторный дистресс у новорожденных имеет в своей основе два патогенетических фактора: ишемия легочной паренхимы и недостаточность образования альвеолярного сурфактанта.

Ишемия альвеолярной паренхимы с гипоксией ведет к увеличению проницаемости биологических мембран и обильной фильтрации внутрисосудистой жидкости в межклеточное пространство и в альвеолы. Белки, которые входят в состав плазмы крови, включая фибриноген, формируют «гиалиновые» пленки, которые покрывают поверхность альвеол.

Альвеолярный сурфактант синтезируется у плода, начиная с 20-ой недели пренатального периода, но более активно – после 35–36-ой недели. Это объ-

ясняет большую частоту случаев острого респираторного дистресс-синдрома у недоношенных детей. До рождения объем легких ребенка составляет около 40 мл, а при переходе на внешнее дыхание – ок. 200 мл. Первый вдох у здорового новорожденного происходит без участия сурфактанта и, для разлипания альвеол, нуждается в большом транспульмонарном давлении равном 40 мм рт. ст. После разлипания альвеол, произведенного первым вдохом, вступает в действие альвеолярный сурфактант, который уменьшает поверхностное натяжение альвеол, снижает необходимое усилие для их расправления при вдохе и, таким образом, облегчает последующие дыхательные движения. При недостаточности сурфактанта поверхностное натяжение альвеол большое, сопротивление альвеол при их расширении также большое, что требует значительных усилий дыхательной мускулатуры не только для осуществления первого, но и всех последующих вдохов. У этих детей, после первого вдоха, амплитуда дыхания прогрессивно уменьшается, несмотря на сильные сокращения дыхательных мышц. Создается впечатление, что мышцы не в состоянии раскрыть ригидные легкие. В зависимости от тяжести процесс длится 4–5 дней, а максимальная летальность наблюдается на протяжении первых двух дней жизни ребенка.

Образование гиалиновых пленок на поверхности альвеол нарушает альвеолярно-капиллярную диффузию, вызывая гипоксемию.

Заключение. Одним из следствий первичных повреждений легочной паренхимы является внутрипаренхимальная легочная рестрикция – уменьшение дыхательного объема пропорционально уменьшению объема легких, нарушения соотношения вентиляции и перфузии легких, внутрилегочное шунтирование, нарушение диффузии кислорода, умеренная гипоксемия в покое и тяжелая гипоксемия при физической нагрузке, дыхательная недостаточность рестриктивного типа. В ответ на гипоксемию появляется легочная гипервентиляция, направленная на поддержание минутного объема дыхания посредством увеличения частоты дыхания.

Более поздними последствиями являются воспаление и замещение паренхимы легких фиброзной тканью, сокращение количества кровеносных сосудов в легких (уменьшение васкуляризации) одновременно с увеличением периферического сопротивления в малом круге кровообращения, легочная гипертензия, легочное сердце.

Рестрикция легких любого генеза приводит к рестриктивной дыхательной недостаточности. Рестриктивные повреждения характеризуются уменьшением объемов легких: общего объема, жизненной емкости, дыхательного объема и остаточного функционального объема легких, одновременно с сохранением нормального сопротивления воздухоносных путей. Клинически рестриктивная недостаточность проявляется гипоксемией, которая резко нарастает при физических нагрузках.

34.1.1.5. Обструкция верхних воздухоносных путей

Воздухоносные пути служат для проведения атмосферного воздуха к альвеолам и составляют воздухоносную систему (лишь в дыхательных бронхиолах имеет место обмен газов). Воздухоносные пути состоят из трахеи, главных, лобарных, сегментарных бронхов, терминальных бронхиол и, частично, дыхательных бронхиол. Последние делятся на 2–11 альвеолярных протоков, которые переходят в альвеолярные мешочки, состоящие из альвеол – функциональная единица, где происходит обмен газов.

Стенки воздухоносных путей, вплоть до бронхов с диаметром до 1 мм, защищены от спадения хрящевым каркасом. Все структуры воздухоносной системы снабжены гладкой мускулатурой и лишь альвеолы не обладают сократимостью. Терминальные и дыхательные бронхиолы также наделены гладкими мышцами, однако в их стенке отсутствует механическая хрящевая подложка, что делает возможным их спазмирование до полного закрытия просвета, как это бывает при приступах бронхиальной астмы.

Воздухоносные пути обладают аэродинамическим механическим сопротивлением. Учитывая тот факт, что движение воздуха через воздухоносные пути имеет преимущественно ламинарный характер (лишь в местах разветвления, сужения или расширения движение становится турбулентным), аэродинамическое сопротивление может быть описано уравнением Hagen-Poiseuille:

$$R = \frac{\Delta P}{Q},$$

где ΔP – это разница между атмосферным и внутриальвеолярным давлением, Q – объемная скорость вдыхаемого воздуха, R – аэродинамическое сопротивление. Аэродинамическое сопротивление зависит от плотности вдыхаемого воздуха: например, сжатый воздух имеет большую плотность и поэтому обладает большим сопротивлением, чем воздух при нормальном атмосферном давлении. Таким образом, аэродинамическое сопротивление дыхательных путей является изменчивой величиной, которая зависит от диаметра воздухоносных путей (увеличивается при сужении бронхов), от плотности воздуха (увеличивается параллельно увеличению давления), от характера движения воздуха (растет при переходе от ламинарного движения к турбулентному), от объемной скорости воздуха (увеличивается пропорционально увеличению скорости). Все это определяет то, что при спокойном дыхании аэродинамическое сопротивление дыхательных путей меньше, чем эластическая сила легких и выдох осуществляется пассивно. При форсированном, учащенном дыхании, аэродинамическое сопротивление превышает эластическую силу легких, из-за чего необходима дополнительная энергия для выполнения выдоха, который становится активным.

Аэродинамическое сопротивление вместе с эластическим сопротивлением альвеол и неэластическим сопротивлением тканей грудной клетки определяют дыхательное усилие – механическую работу, выполняемую дыхательной мускулатурой.

Наиболее выраженной формой поражения функции дыхательных путей является их обструкция.

Обструкцией называют увеличение сопротивления воздухоносных путей, которое препятствует или делает невозможной легочную вентиляцию и приводит к обструктивной недостаточности дыхания. Обструкция дыхательных путей делится по анатомической локализации, степени сужения (стеноза) путей и по биомеханике дыхания:

- 1) обструкция, которая нарушает одновременно вдох и выдох:
 - а) сжатие или сдавление верхних дыхательных путей;
 - б) спазм с обструкцией мелких дыхательных путей (хронический обструктивный бронхит, бронхиальная астма);
- 2) лабильная обструкция, которая зависит от фазы и особенностей дыхания (форсированный вдох и выдох):
 - а) обструкция, преимущественно на выдохе (паралич голосовых связок, размягчение трахеи в части, расположенной вне грудной клетки);
 - б) обструкция преимущественно на выдохе (коллапс трахеи при размягчении трахеи в части, расположенной в грудной клетке, бронхиальный коллапс или коллапс бронхиол при эмфиземе легких).

При обструкции воздухоносных путей сопротивление потоку воздуха увеличивается на величину, равную кубу радиуса, что вызывает значительное затруднение дыхания. Так, при уменьшении радиуса бронхов в 2 раза сопротивление возрастает в 16 раз. По этой причине даже незначительное уменьшение просвета воздухоносных путей существенно увеличивает сопротивление. В этом отношении особую опасность представляют отделы воздухоносных путей проксимальнее бифуркации трахеи, которые обуславливают примерно 80% общего сопротивления бронхиального дерева.

Обструкция гортани или трахеи (инородные тела, опухоли, отек) ведет к летальным нарушениям вентиляции – асфиксии.

Асфиксия представляет собой острую дыхательную недостаточность, характеризующуюся одновременным нарушением поступления кислорода (гипоксемия) и выделения углекислого газа (гиперкапния). В развитии асфиксии выделяют несколько периодов. Первый период проявляется частым и глубоким дыханием с преимущественным затруднением вдоха – инспираторная одышка. Второй период характеризуется прогрессивным уменьшением частоты дыхания с сохранением максимальной амплитуды

и экспираторной одышкой. В третьем периоде, одновременно с уменьшением частоты, уменьшается и амплитуда дыхания; этот период постепенно приводит к остановке дыхания (терминальная пауза), за которой следует восстановление дыхания на короткий период (агональное, терминальное дыхание, гаспинг-дыхание), завершающейся окончательной остановкой дыхания – клиническая смерть.

При обструкции бронхов большого калибра (например, внутрибронхиальный рост опухоли) вентиляция данной области легкого (доля, сегмент) отсутствует, заключенный в этой области воздух рассасывается, а легкие спадаются – происходит обструктивный ателектаз.

34.1.1.5. Обструкция нижних воздухоносных путей

Обструкция бронхиол – главное патогенетическое звено бронхиальной астмы и хронического обструктивного бронхита. Характеризуется сужением мелких дыхательных путей (метасегментарных бронхов и терминальных бронхиол). Сужение вызвано их спазмом, накоплением слизи, воспалением и набуханием слизистой. Плюс к этому, выдох сопровождается дополнительной обструкцией, патогенез которой состоит в том, что эти мелкие воздухоносные пути лишены хрящевой подложки и, по этой причине, высокое давление, которое создается в легких во время выдоха, сжимает их до полного коллапса. Эту же роль играет и капелька слизи, находящаяся в просвете бронхиол, которая ведет себя подобно клапану – во время вдоха переносится по направлению к альвеолам, что не препятствует входу, однако во время выдоха отступает в бронхиолу, которую закупоривает, препятствуя выдоху. Любое хроническое нарушение выдоха приводит к гиповентиляции легких и увеличению остаточного объема – возникает острая легочная эмфизема.

В конечном итоге, обструктивная недостаточность дыхания характеризуется увеличением сопротивления воздухоносных путей на вдохе или на выдохе, инспираторной либо экспираторной одышкой, уменьшением резервов вдоха и выдоха, увеличением функциональной остаточной емкости, альвеолярной гиповентиляцией, сдавлением слабо вентилируемых легочных областей, вазоконстрикцией, увеличением сосудистого сопротивления в неventилируемых областях.

Бронхиальная астма или гиперреактивность воздухоносных путей представляет собой их хроническое воспаление с патогенетическим участием различных клеток мезенхимального происхождения – мастоцитов, эозинофилов, Т-лимфоцитов, макрофагов, нейтрофилов и эпителиальных клеток. У предрасположенных к астме людей воспаление вызывает повторные приступы одышки, затрудненное дыхание, кашель, особенно ночью или утром.

Патогенез астмы является комплексным и включает 3 главных компонента: воспаление воздухоносных путей, перемежающаяся обструкция и гиперчувствительность бронхов.

Воспаление воздухоносных путей при бронхиальной астме может быть острым, подострым и хроническим, но наличие отека или слизи способствует обструкции и гиперреактивности бронхов. Основные клетки, участвующие в воспалении воздухоносных путей, выделяют медиаторы воспаления и аллергии. Мастоциты и эозинофилы секретируют гистамин, факторы хемотаксиса, лейкотриены, простагландины, катионные белки, макрофаги, активные Т-лимфоциты поддерживают воспалительный процесс посредством выделения цитокинов, фибробласты, эпителиоциты, эндотелиальные клетки способствуют хроническому течению данного процесса. Такие факторы, как молекулы адгезии (селектины, интегрины) способствуют переходу воспалительного процесса на воздухоносные пути. В итоге происходит инфильтрация стенок бронхиол мононуклеарными клетками, нейтрофилами и эозинофилами, гипертонус гладких мышц бронхов, гиперсекреция слизи, отшелушивание эпителия, гиперплазия гладких мышц и ремоделирование воздухоносных путей.

Обструкция воздухоносных путей при бронхиальной астме вызвана сужением просвета бронхов, отеком, образованием слизистых пробок, ремоделированием воздухоносных путей (деформация, утолщение, сужение). Степень обратимости обструкции зависит от структурных изменений дыхательных путей, вызванных воспалением.

Гиперреактивность воздухоносных путей обуславливает чрезмерный спастический ответ бронхов на многочисленные неспецифические стимулы (на температуру и влажность вдыхаемого воздуха, на загрязнение воздуха, на физическую работу, на психогенные факторы). Как правило, клиническая тяжесть астмы коррелирует со степенью гиперчувствительности бронхов.

Существует также и астма (правильнее, бронхоспазм), провоцируемая физическим усилием, патогенез которой является противоречивым. Физическое напряжение действует в качестве триггера, запускающего острый спазм бронхов с повышенной реактивностью. Встречается такой вид астмы у лиц, страдающих атопией, аллергическим ринитом, фиброкистозом и даже у здоровых людей. Клиницисты часто игнорируют эту форму астмы. Болезнь, вероятно, опосредована потерей воды и тепла из воздухоносных путей. Так, оптимальными для дыхательных путей являются температура вдыхаемого воздуха равная 37°C и относительная влажность воздуха равная 100%. При гипервентиляции, вызванной физической работой (или при эмоциональной гипервентиляции), носовые ходы не в состоянии обеспечить необходимый транзит воздуха, что вынуждает дышать ртом. При этом вдыхаемый воздух не увлажняется и не согревается, что и вызывает брон-

хоспазм. Бронхоальвеолярный смыв в этих случаях не демонстрирует повышения медиаторов воспаления.

Таким образом, при обструктивных повреждениях первоначально сохранен весь функциональный потенциал дыхательного аппарата (реализация дыхательного усилия, растяжимость и эластичность структур), за исключением воздухопроводящей способности легких увеличивается сопротивление воздухоносных путей. В дальнейшем, после установления газового и кислотно-щелочного дисбаланса, нарушается и функция дыхательного центра с прогрессированием патологических процессов вплоть до торможения и остановки дыхания.

Общим последствием обструкции воздухоносных путей, как верхних, так и нижних, является обструктивная дыхательная недостаточность.

34.1.2. Проявления и последствия нарушений легочной вентиляции

Нарушения легочной вентиляции функционально проявляются стереотипными изменениями, главными из которых являются центральная альвеолярная гиповентиляция, вторичная гиповентиляция, гипервентиляция, апнейзис, периодическое дыхание, дисбаланс вентиляция/перфузия, гипервентиляция мертвого пространства, одышки, дыхательные алкалоз и ацидоз, дыхательная недостаточность.

Центральная легочная гиповентиляция может иметь идиопатический характер (невыясненной этиологии), либо связана с нарушением дыхательного центра, именно с возрастанием его порога возбуждения. Синдром вторичной гиповентиляции встречается у тучных людей (дневная гиповентиляция), а синдром первичной гиповентиляции (синдром Pickic) встречается у людей без ожирения.

Апнейзис – это дыхание с продолжительным, судорожным вдохом и с запаздыванием выдоха. Патогенез этой формы нарушения легочной вентиляции состоит в нарушении антагонистических взаимоотношений центра вдоха и выдоха и активности пневмотаксического центра, в результате чего наступает позднее затормаживание вдоха.

Периодическое дыхание характеризуется периодически повторяющимися короткими периодами (примерно 20 сек.) отсутствия дыхания (апноэ). В норме, при постоянной концентрации кислорода в крови, дыхательный объем и частота дыхания в состоянии бодрствования варьирует в малых пределах, а колебания давления кислорода в крови не превышают 2–3 мм рт.ст. Во сне и при применении седативных средств дыхание становится ослабленным и нерегулярным – происходят периодические изменения ам-

плитуды и частоты дыхания, определяемые уменьшением чувствительности дыхательного центра и увеличением порога возбуждения на действие физиологических стимулов. При этом необходима более высокая степень гипоксемии, гиперкапнии, а, следовательно, и большая продолжительность периода апноэ для достижения пороговых значений этих параметров. Этот феномен нерегулярного дыхания становится более выраженным и проявляется как в состоянии покоя, но особенно во сне и при приеме транквилизаторов, у лиц с нарушением соотношения между перфузией и вентиляцией легких (при эмфиземе легких и обструкции бронхов), при артериальной гипоксемии. В этих случаях наступает периодическое дыхание, которое характеризуется перемежением дыхания с более длинными периодами апноэ между двумя дыхательными циклами.

Периодическое дыхание *Kussmaul* в форме глубокого и ритмического дыхания представляет компенсаторную гипервентиляцию в случае метаболического ацидоза – например, при кетодиабетической коме, почечной недостаточности с уремией.

Периодическое дыхание *Cheyne-Stokes* характеризуется группами дыхательных движений с периодическим изменением глубины дыхания от минимума до максимума, прерываемыми периодами апноэ. Это является одной из форм гипервентиляции и наблюдается в случаях уменьшения возбудимости дыхательного центра. При этом торможение вдоха через *feed-back* запаздывает, так как для этого необходимо большее количество нервных импульсов от рецепторов (и, соответственно, большая степень гипоксии или гиперкапнии). Это и объясняет возникновение более длительных периодов апноэ.

Нарушение соотношения вентиляции/перфузия представляет собой общее проявление легочной рестрикции и обструкции. Для эффективного обмена газов между кровью малого круга кровообращения и альвеолярным воздухом необходимы два условия: адекватная вентиляция альвеол и адекватная перфузия альвеолярных капилляров. При спокойном вдохе не все альвеолы вентилируются. Перфузия легких также не одинакова для всех анатомических отделов. Например, у здоровых людей в покое нижние доли легкого лучше вентилируются, чем апикальные, вместе с тем апикальные доли лучше перфузируются. В этом случае, отношение между вентиляцией и перфузией не равно единице для всех областей легкого, как это следует из теоретических расчетов для обоих легких в целом (отношение минутного объема альвеолярной вентиляции равно 5 л/мин, к минутному объему кровообращения малого круга кровообращения, равному также 5 л/мин, составляет примерно единицу). Реально у взрослых мужчин отношение вентиляции/перфузия для обоих легких равно примерно 0,85 в покое. Значение коэффициента меньше единицы объясняется тем, что в покое не все

альвеолы подвергаются перфузии. При физической нагрузке, в состоянии гипоксии, альвеолярная вентиляция увеличивается в большей пропорции, чем перфузия, что ведет к увеличению коэффициента; напротив, при гиповентиляции коэффициент уменьшается.

При патологии дыхательной системы устанавливаются различные варианты нарушения отношения вентиляция/перфузия. Патологические процессы с прекращением вентиляции (например, обструкция бронхов и обструктивный ателектаз) ведут к установлению в невентилируемых альвеолах стационарного диффузионного равновесия на уровне значения давления газов в венозной крови (40 мм рт. ст. кислорода и 46 мм рт. ст. углекислого газа), то есть кровь не артериализируется. Патологические процессы с прекращением перфузии малого круга кровообращения (например, эмболия одной ветвей легочной артерии) приводят к уравниванию стационарного диффузионного равновесия на уровне значения давления газов в артериальной крови (95 мм рт. ст. кислорода и 40 мм рт.ст. углекислого газа), но при этом артериализованная кровь не перекачивается в большой круг кровообращения.

Таким образом, обмен газов не происходит в трех случаях: а) в невентилируемых, но перфузируемых альвеолах; б) в вентилируемых, но неперфузируемых альвеолах и в) в альвеолах невентилируемых и неперфузируемых. Все перечисленные альвеолы составляют *функциональное мертвое пространство*, которое, вместе с *анатомическим мертвым пространством*, образуют *общее мертвое пространство*. Конечный эффект нарушения отношения вентиляции/перфузии является артериальная гипоксемия.

В патологии дисбаланс между вентиляцией и перфузией имеет два аспекта с аналогичным конечным результатом: слабая вентиляция легких с сохранением перфузии (например ателектаз) и слабая перфузия легких с сохранением вентиляции (например обтурация сосудов малого круга).

Изменения вентиляции и перфузии могут возникать в отдельных анатомических областях легких (доли, сегменты, дольки), образуя четыре основных варианта: **а)** нормальная вентиляция/нормальная перфузия; **б)** нормальная вентиляция/слабая перфузия; **в)** слабая вентиляция/нормальная перфузия и **г)** слабая вентиляция/слабая перфузия.

Наиболее частой причиной нарушения отношения вентиляция/перфузия является увеличение сопротивления дыхательных путей с ограниченной эмфиземой (чрезмерно раздутые альвеолы не могут «выдохнуть» воздух) и снижение растяжимости альвеол (например, сдавление со стороны полости плевры, фиброз паренхимы легких) – в этом случае спавшиеся альвеолы не могут «вдохнуть» воздух.

Присутствие альвеол гипо- и гипервентилированных приводит к уменьшению концентрации кислорода в крови, однако концентрация углекислого

газа в крови меняется несущественно. Это объясняется тем, что гипервентиляция обеспечивает эффективное выделение углекислого газа, однако не компенсирует дефицит кислорода. Следует отметить, что гиповентиляция альвеол через альвеоло-капиллярный рефлекс вызывает спазм сосудов и уменьшение перфузии в этих невентилируемых альвеолах с перераспределением крови в перфузируемые альвеолы.

Последствиями неравномерной вентиляции и перфузии являются:

- 1) артериальная гипоксемия в сочетании с нормокапнией (при физической нагрузке степень гипоксемии уменьшается);
- 2) региональное нарушение перфузии легких по причине альвеоло-капиллярного рефлекса в невентилируемых альвеолах;
- 3) увеличение функционального мертвого пространства;
- 4) уменьшение динамической растяжимости и увеличение частоты дыхания;
- 5) артериальная гипоксемия, которая усугубляется во сне (при ослабленном дыхании распределение газов в различных областях легких становится неоднородным).

Гипервентиляция мертвого пространства. Общий объем воздухоносной системы, начиная с трахеи и заканчивая терминальными бронхиолами, составляет *мертвое анатомическое пространство*, поскольку здесь не может происходить обмен газов. Абсолютное значение анатомического мертвого пространства равно у взрослых примерно 150 мл и представляет собой постоянную величину для любых режимов дыхания (глубокое, поверхностное, частое, редкое). Большое физиологическое значение имеет относительная величина этого пространства по сравнению с дыхательным объемом. Например, в покое, при дыхании с нормальной амплитудой и дыхательным объемом равным примерно 500 мл, мертвое анатомическое пространство равное 150 мл составляет около 30% от дыхательного объема. При глубоком дыхании с дыхательным объемом равным 3000 мл это же мертвое пространство составит лишь 5%, а при поверхностном дыхании с дыхательным объемом равным 150 мл – 100% от дыхательного объема. В последнем случае вентилируется только мертвое пространство, что эквивалентно асфиксии.

Наряду с анатомическим мертвым пространством существует и понятие *функциональное мертвое пространство*, которое охватывает все не-вентилируемые и неперфузируемые альвеолы, в которых также не происходит обмен газов.

Гипервентиляция функционального мертвого пространства наступает при первичных нарушениях легочной вентиляции, либо при первичных нарушениях легочной перфузии. Основные причины гипервентиляции мертвого пространства следующие:

- 1) неодинаковый поток воздуха в смежных гипо- и гипервентилируемых областях с перераспределением потока в направлении гипервентилируемых частей; в результате, в гиповентилируемых областях снижается содержание воздуха;
- 2) вентиляция неперфузируемых альвеол или вентиляция альвеол с большим диффузионным сопротивлением, в которых обмен газов блокирован; в дальнейшем, рефлекторно, а также под местным действием серотонина и гистамина происходит бронхоконстрикция неперфузируемых альвеол с уменьшением вентиляции – таким образом альвеолы становятся не только неперфузируемыми, но и невентилируемыми;
- 3) ателектаз с перфузией невентилируемых альвеол; в дальнейшем, в ответ на уменьшение давления кислорода в альвеолах ниже 60 мм рт. ст., рефлекторно происходит спазм сосудов в невентилируемых альвеолах с последующим уменьшением перфузии – таким образом эти альвеолы становятся не только невентилируемыми, но и неперфузированными;
- 4) расширение и вентиляция транзитных воздухоносных зон (дыхательные альвеолы и альвеолярные ходы), с гиповентиляцией альвеол (например, центрлобулярная эмфизема).

Последствием расширения и гипервентиляции функционального мертвого пространства является пропорциональное уменьшение вентиляции эффективного пространства, в котором происходит обмен газов. В свою очередь, гиповентиляция эффективного пространства уменьшает общую диффузионную способность легких, что приводит к артериальной гипоксемии и гиперкапнии.

Одышка. Одышка (диспноэ) – это изменение ритма, амплитуды и частоты внешнего дыхания, одновременно с увеличением работы дыхательных мышц; одышка сопровождается субъективным ощущением нехватки воздуха (отсутствие удовлетворенности вдохом). Одышка может быть постоянной, даже в покое, либо только при физической нагрузке.

В зависимости от причины одышка может быть центральной, легочной и внелегочной (сердечная).

Центральная одышка является результатом изменения возбудимости дыхательного центра и нарушений взаимосвязей между центром вдоха, выдоха и пневмотактическим центром.

Патогенетическими факторами *легочной одышки* являются увеличение резистентности воздухоносных путей (обструкция), уменьшение растяжимости легких (рестрикция), гипервентиляции мертвого пространства, гипервентиляция при гипоксемии.

Патогенез *сердечной одышки* заключается в недостаточности сердечного выброса (абсолютная недостаточность в покое либо относительная при повышенных метаболических потребностях), а также при тяжелой

гипоксемии в случаях шунта лево-право. Патогенетическими факторами внесердечного диспноэ являются гипоксии различного генеза (исключая сердечную) – анемии, метаболический ацидоз.

Для всех форм одышки характерны определенные изменения газового состава крови – гипоксемия, гиперкапния, ацидоз.

Основные характеристики одышки специфичны для каждой конкретной формы. Так, специфическими для легочной одышки являются изменения аэродинамического сопротивления воздухоносных путей, растяжимости и эластичности легких, изменения общей емкости и объемов легких. Внесердечная одышка (при анемиях разной этиологии) характеризуется уменьшением концентрации гемоглобина, напряжения кислорода в артериальной крови, увеличения содержания восстановленного гемоглобина, уменьшение рН, уменьшение стандартного бикарбоната. Сердечная одышка сочетается с уменьшением сердечного выброса и падением артерио-венозной разности кислорода и углекислого газа.

Одышки проявляются в форме частого и глубокого, частого и поверхностного, глубокого и редкого дыхания.

Глубокое и частое дыхание (гиперпноэ) является результатом повышенной возбудимости дыхательного центра при гипоксемии, гиперкапнии, нереспираторном ацидозе. Появляется при физической нагрузке, гипоксиях различного генеза, психоэмоциональном стрессе. Гиперпноэ имеет адаптивный или компенсаторный характер, так как увеличивает альвеолярную вентиляцию, дыхательный объем и минутный объем дыхания, улучшает гемодинамику в малом круге кровообращения. Вместе с тем, гиперпноэ может привести к нарушениям гомеостаза – гипокапнии, дыхательному алкалозу.

Поверхностное частое дыхание (полипноэ) имеет в качестве патогенетического механизма раннее торможение и прерывание вдоха посредством обратной связи от механорецепторов легочной паренхимы. Возникает при легочном ателектазе, внутриплевральной гипертензии, уменьшении жизненной емкости легких, присутствии в альвеолах жидкости, при пневмонии. При полипноэ устанавливается альвеолярная гиповентиляция – падает дыхательный объем, параллельно с относительным ростом доли вентиляции мертвого анатомического пространства, уменьшается минутный объем дыхания, что приводит к гипоксемии. Одновременно с этим отрицательное внутриплевральное пространство становится положительным, что затрудняет венозный возврат крови к сердцу. Недостатком частого и поверхностного дыхания является также увеличение общей работы дыхательной мускулатуры наряду с уменьшением производительности, неэффективное потребление кислорода и энергии, что, в итоге, усугубляет гипоксию.

Редкое и глубокое дыхание (брадипноэ) является результатом повышенной возбудимости дыхательного центра в сочетании с более поздним тор-

можением вдоха. Может появиться при увеличении сопротивления воздухоносных путей (стеноз), при тяжелой длительной гипоксии. Редкое и глубокое дыхание имеет компенсаторный характер (увеличение дыхательного объема обеспечивает большой минутный объем дыхания). Преимуществом редкого и глубокого дыхания является повышенная производительность дыхательной мускулатуры. Сохранение малой частоты одновременно с уменьшением амплитуды приводит к уменьшению легочной вентиляции и дыхательной недостаточности.

При различных видах одышки устанавливается различное соотношение между фазами дыхательного цикла: одышка с преобладанием вдоха (*инспираторная одышка*, например, при стенозе верхних дыхательных путей) либо с преобладанием выдоха (*экспираторная одышка*, например, при бронхиальной астме).

Характерным симптомом недостаточного снабжения организма кислородом при одышке является цианоз.

Цианоз – это синюшная окраска кожи и слизистых (губы, уши), ногтей, из-за повышенной концентрации восстановленного (неоксигенированного) гемоглобина в капиллярной крови (больше 45 г/л, что составляет 25% от всего гемоглобина крови). Следует отметить, что степень цианоза зависит от состава крови в сети субпапиллярных капилляров. Так, при артериальной гипоксемии, ассоциируемой с компенсаторным эритроцитозом, цианоз более выражен, в то время как при анемиях и геморрагиях цианоз менее выражен. Самыми частыми причинами цианоза у детей являются сердечно-сосудистые нарушения, а у взрослых – обструктивный бронхит и эмфизема легких.

Альвеолярная гиповентиляция

Количественным показателем адекватности легочной вентиляции является концентрация углекислого газа в альвеолярном воздухе. Углекислый газ, образованный при метаболизме жирных кислот и углеводов, выдыхается легкими с поддержанием постоянного давления этого газа в артериальной крови и альвеолярном воздухе на уровне 39–40 мм рт.ст., что соответствует *нормовентиляции*. Уменьшение или увеличение этого показателя указывает, соответственно, на *гипервентиляцию* и *гиповентиляцию*.

Альвеолярная гиповентиляция – это уменьшение минутного объема вентиляции вследствие уменьшения амплитуды, частоты дыхания или обоих показателей одновременно. Характеризуется повышением парциального давления углекислого газа в альвеолярном воздухе больше 41 мм рт.ст. Дефицит вентиляции относительно актуальных потребностей организма в кислороде ведет к повышению концентрации углекислого газа и умень-

шению концентрации кислорода в альвеолярном воздухе и в артериальной крови (гиперкапния и гипоксемия). По патогенезу гиповентиляция может быть рестриктивного и обструктивного типа.

В клинике выделяют множество форм гиповентиляции – центральная первичная и вторичная, рестриктивная, обструктивная.

При *первичной* центральной альвеолярной гиповентиляции, патогенез которой не известен, ЦНС не принимает сигналы от нормально функционирующих периферических хеморецепторов и, в результате, дыхание не меняется соответственно потребностям. В то же время, эти лица способны произвольно провоцировать гипервентиляцию и, таким образом, нормализовать газовый состав крови. Причинами *вторичной* центральной гиповентиляции может быть торможение центральной регуляции дыхания (наркотики, лекарства для наркоза, бензодиазепины, барбитураты), церебральные повреждения (энцефалит, травмы, нарушения в стволе мозга).

Частыми являются случаи *рестриктивной* гиповентиляции, вызванные внепаренхимальной и внутрипаренхимальной легочной рестрикцией. При нервно-мышечных расстройствах из-за слабости дыхательных мышц уменьшается жизненная емкость легких и резерв выдоха, а остаточный объем сохраняется.

При деформациях грудной клетки гиповентиляция появляется как следствие снижения растяжимости грудной клетки с уменьшением объема вдоха. Альвеолярное мертвое пространство не увеличивается, однако из-за уменьшения дыхательного объема доля мертвого анатомического пространства возрастает.

Особая и часто встречающаяся форма гиповентиляции – это ожирение. Установлено, что у пациентов, страдающих ожирением, часто появляются рестриктивные нарушения вентиляции – общая емкость легких снижена на 20%, а максимальная вентиляция – на 40%, дыхательные усилия увеличены, продукция углекислого газа увеличивается, растяжимость легких уменьшена. Самым главным патогенетическим фактором гиповентиляции у пациентов, страдающих ожирением, является, по-видимому, дефект в центральном контроле дыхания, а именно, ослабление реактивности дыхательного центра на углекислый газ и гипоксию.

При хронических обструктивных заболеваниях альвеолярная гиповентиляция может быть вызвана многими патогенетическими механизмами: уменьшением форсированного дыхательного объема ниже 1 литра в секунду, уменьшением чувствительности хеморецепторов на гипоксию и гиперкапнию, уменьшением объема вдоха, нарушением функции диафрагмы, мышечной утомляемостью, чрезмерным вздутием легких.

Основными последствиями альвеолярной гиповентиляции патогенетически детерминированы двумя факторами: альвеолярной гипоксией и альвеолярной гиперкапнией.

Альвеолярная гипоксия вызывает артериальную гипоксемию, а хроническая гипоксемия приводит к секреции почками эритропоэтинов и стимуляции эритропоэза, гемоконцентрации, увеличению гематокрита и вязкости крови, нарушениям микроциркуляции, с опасностью тромбоза и эмболии. Одновременно с уменьшением давления кислорода, в альвеолах запускается альвеоло-капиллярный рефлекс, который суживает кровеносные сосуды, увеличивает сопротивление легочного кровотока и приводит к гипертензии в малом круге кровообращения, даже при нормальном сердечном выбросе. Впоследствии гипертензия в малом круге кровообращения может вызвать легочное сердце (гиперфункция, гипертрофия и, возможно, недостаточность правого желудочка).

Увеличение концентрации углекислого газа в альвеолах приводит к артериальной гиперкапнии, что способствует дилатации мозговых сосудов и увеличению церебрального кровотока. Повышенное кровенаполнение мозговых сосудов приводит к повышенной продукции спинномозговой жидкости, одновременно с увеличением объема мозга и внутричерепного давления. Следует отметить, что в этом феномене патогенетическая роль принадлежит именно гиперкапнии, так как восстановление нормоксемии посредством вдыхания кислорода не восстанавливает внутричерепное давление до тех пор, пока не будет восстановлена концентрация углекислого газа. Так как гипоксемия вызывает незначительное увеличение коронарного кровотока, альвеолярная гиповентиляция редко приводит к коронарной недостаточности.

Гиперкапния – это синоним дыхательного ацидоза. Хроническая гиперкапния частично компенсируется стандартным бикарбонатом. Увеличение емкости буферной системы происходит за счет изменения соотношения натрий/хлор в пользу натрия. Следует подчеркнуть, что в условиях альвеолярной гиповентиляции чувствительность дыхательного центра к действию углекислого газа и ионов водорода уменьшается. В этих условиях более важной становится регуляция дыхания посредством действия гипоксии на каротидные тельца. Поэтому, ингаляция чистого кислорода при хронической гиповентиляции ликвидирует гипоксемию и может устранить регуляцию дыхания каротидными тельцами, что еще больше уменьшает альвеолярную вентиляцию вплоть до апноэ, усиливает гиперкапнию и дыхательный ацидоз. Такой же эффект имеет место при назначении седативных средств, употреблении наркотических веществ, которые, даже в терапевтических дозах, подавляют дыхание. По этой причине, терапия альвеолярной гиповентиляции кислородом с одновременным назначением седативных средств требует постоянного контроля внешнего дыхания.

Альвеолярная гиповентиляция ассоциируется, как правило, с нарушением соотношения вентиляция/перфузия, поэтому в этих случаях гипоксемия может быть более выраженной, чем гиперкапния.

Дыхательный ацидоз – это интегральный патологический процесс, вызванный альвеолярной гиповентиляцией. В том случае, когда продукция углекислого газа происходит интенсивно, легочная гиповентиляция приводит к резкому увеличению его давления в артериальной крови (гиперкапния). Чрезмерное количество углекислого газа ведет к уменьшению соотношения HCO_3^- и PaCO_2 (давление углекислого газа в артериальной крови) и уменьшению рН. Гиперкапния и дыхательный ацидоз встречаются в случае, когда легочная вентиляция и выделение углекислого газа из легких менее интенсивна, чем его продукция в тканях.

Дыхательный ацидоз может быть острым и хроническим. *Острый* дыхательный ацидоз появляется при тяжелых нарушениях вентиляции и вызывается депрессией дыхательного центра при заболеваниях и интоксикациях, нервно-мышечных нарушениях (миастения гравис, амиотрофический латеральный склероз, миодистрофия), при обструкции воздухоносных путей (бронхиальная астма, хронические обструктивные легочные нарушения в фазе обострения). При остром дыхательном ацидозе давление углекислого газа в артериальной крови (PaCO_2) выше 47 мм рт.ст. (гиперкапния), а рН меньше 7,35 (ацидоз). При остром дыхательном ацидозе компенсация осуществляется в два этапа: первоначально (в первый час) имеет место компенсация клеточными буферными системами, что увеличивает сывороточный бикарбонат (HCO_3^-) лишь на 1 мЭкв/литр на каждые 10 мм рт.ст. PaCO_2 . На втором этапе, в течение 3–5 часов после установления ацидоза, происходит почечная компенсация посредством повышенной экскреции угольной кислоты и интенсивной реабсорбции бикарбоната. В этом периоде бикарбонат плазмы растет на 3,5 мЭкв/литр на каждые 10 мм рт.ст. углекислого газа.

Хронический дыхательный ацидоз – это следствие хронических обструктивных процессов в легких. В этом случае гиповентиляция вызывается множеством патогенетических механизмов, включая уменьшение реактивности дыхательного центра на гипоксию и гиперкапнию, увеличение коэффициента вентиляция-перфузия посредством увеличения вентиляции мертвого пространства, ослабление функции диафрагмы, ожирение, рестриктивные нарушения вентиляции (интерстициальный фиброз, деформация грудной клетки). При хроническом дыхательном ацидозе имеет место гиперкапния при почти нормальном рН, который компенсируется почками, но с увеличением сывороточного бикарбоната (HCO_3^-).

Клинические проявления дыхательного ацидоза неспецифичны и проявляются цианозом (гипоксемия), психической депрессией, отеком сетчатки глаза, рН артериальной крови меньше 7,35, PaCO_2 больше 47 мм рт. ст., гипоксемией, увеличением сывороточного бикарбоната, полицитемией.

Легочная гипервентиляция.

Гипервентиляция представляет собой увеличение минутного объема дыхания. Различают *альвеолярную* гипервентиляцию и гипервентиляцию *мертвого пространства*. При равной величине минутного объема гипервентиляция мертвого пространства равнозначна гиповентиляции альвеол. При гипоксемии, гипервентиляция имеет адаптивный или компенсаторный характер – в этих случаях гипервентиляция адекватна повышенным потребностям организма в обмене газов. В других случаях, когда гипервентиляция наступает на фоне нормоксемии, она имеет избыточный характер и превышает потребности организма в обмене газов (например, гипервентиляция при прямом возбуждении ЦНС).

Альвеолярная гипервентиляция приводит к уменьшению давления углекислого газа в альвеолах и, в последующем, также и в артериальной крови, ниже 39 мм рт.ст. Уменьшение давления углекислого газа в артериальной крови представляет собой дыхательный алкалоз. В этом случае, гипервентиляция и дыхательный алкалоз представляют собой два неразделимых процесса.

Альвеолярная гипервентиляция, гипокапния и дыхательный алкалоз наступают в случаях, когда легочная вентиляция и выделение углекислого газа из легких превышают его продукцию в тканях.

Причинами альвеолярной гипервентиляции и дыхательного алкалоза являются прямые повреждения ЦНС (болевого синдром, тревожные состояния, психозы, лихорадка, нарушения мозгового кровообращения, менингит, энцефалит, опухоли и травмы мозга), гипоксемия с компенсаторной гипервентиляцией, лекарства (прогестерон, салицилаты, катехоламины), никотин, эндокринопатии (гипертироидизм), стимуляция рецепторов в области грудной клетки (пневмоторакс, пневмония, отек легких, легочная эмболия).

Последствия легочной гипервентиляции следующие:

- 1) дыхательный алкалоз с гипокапнией и уменьшением содержания в плазме неорганических фосфатов и хлора, уменьшение стандартного бикарбоната;
- 2) гипокальциемия с повышенной нервно-мышечной возбудимостью вплоть до судорог;
- 3) нарушение чувствительности – парестезии;
- 4) уменьшение мозгового и коронарного кровотока, притока крови к коже (акроцианоз);
- 5) уменьшение объема плазмы и гемоконцентрация;
- 6) тахикардия;
- 7) повышение сопротивления дыхательных путей, в особенности у пациентов, страдающих бронхиальной астмой.

Дыхательный алкалоз.

Дыхательный алкалоз вызван легочной гипервентиляцией, которая приводит к уменьшению PaCO_2 (гипокапния) и увеличению $\text{HCO}_3^-/\text{PaCO}_2$, к увеличению pH (алкалоз). Гипокапния развивается в тех случаях, когда легкие выводят больше углекислого газа, чем образуется его в тканях.

Дыхательный алкалоз может быть острым и хроническим. При хроническом дыхательном алкалозе PaCO_2 меньше нормального значения, а pH, благодаря почечной компенсации, почти соответствует норме.

Патогенез дыхательного алкалоза состоит в следующем. В норме PaCO_2 в артериальной крови поддерживается в пределах 39–41 мм рт. ст. Постоянная гипервентиляция, вызванная различными стимулами, приводит к гипокапнии и алкалозу. Острая гипокапния уменьшает уровень калия и фосфатов в плазме из-за перехода этих элементов в клетки взамен ионов водорода. Благодаря связыванию ионизированного кальция с плазменными альбуминами, уровень свободного кальция в крови также падает; может появиться и гипонатриемия с гипохлоремией. Большинство проявлений дыхательного алкалоза зависит от гипокальциемии. Лабораторные исследования обнаруживают алкалему (pH > 7,44) и гипокапнию ($\text{PaCO}_2 < 36$ мм рт. ст.). Дыхательный алкалоз определяет большинство проявлений альвеолярной гипервентиляции и гипокапнии.

Дыхательная недостаточность. Дыхательная недостаточность представляет собой синдром, наступающий в покое и при самостоятельном дыхании воздухом с нормальным атмосферным давлением. Характеризуется давлением кислорода в артериальной крови меньше 60 мм рт. ст. и углекислого газа – больше 46 мм рт. ст.

В зависимости от этиологии и патогенеза дыхательная недостаточность делится на *центральную, рестриктивную и обструктивную*.

Центральная дыхательная недостаточность появляется при прямых повреждениях ЦНС; рестриктивная дыхательная недостаточность появляется при ограничении вентиляции вследствие патологических процессов в нервно-мышечном аппарате, грудной клетке, плевре, паренхиме легкого; обструктивная дыхательная недостаточность является результатом обструкции верхних и нижних воздухоносных путей.

В зависимости от состава крови, дыхательная недостаточность делится на *гипоксемическую (тип I) и гипоксемически/гиперкапническую (тип II)*.

Дыхательная недостаточность I типа (гипоксемическая) является результатом нарушения доставки кислорода с сохранением способности дыхательного аппарата выделять углекислый газ. Характеризуется гипоксемией, дефицитом кислорода, клеточной гипоксией.

Гипоксемия при дыхательной недостаточности характеризуется давлением кислорода в артериальной крови меньше 60 мм рт. ст. (норма – при-

мерно 95 мм рт. ст.) и является прямым следствием недостаточности артериализации крови в малом круге кровообращения.

Доставка кислорода к периферии большого круга кровообращения определяется минутным объемом кровообращения и количеством кислорода в артериальной крови. Вследствие уменьшения содержания кислорода в крови даже гиперфункция сердца и увеличение сердечного выброса не могут обеспечить доставку необходимого количества кислорода.

Объем потребляемого тканями кислорода можно определить по минутному объему кровообращения и артерио-венозной разнице кислорода; этот показатель уменьшается при дыхательной недостаточности.

Клеточная гипоксия вследствие снижения доставки кислорода ведет к клеточным повреждениям, соразмерным дефициту кислорода – повреждению цитоплазматической мембраны, клеточных органелл, апоптоз, некроз.

Дыхательная недостаточность II типа (гипоксемия/гиперкапния) характеризуется нарушением не только доставки кислорода, но и выведения углекислого газа. Дыхательная недостаточность II типа характеризуется гипоксемией, пониженной доставкой кислорода к периферии, пониженным потреблением кислорода, клеточной гипоксией и гиперкапнией с давлением углекислого газа в артериальной крови больше 45 мм рт.ст. Накопление углекислого газа ведет к дыхательному ацидозу. При таком виде дыхательной недостаточности клеточные повреждения являются следствием гипоксии и ацидоза клетки.

34.2. Нарушения диффузии газов в лёгких

Легочные альвеолы – это структуры, которые осуществляют обмен газов между альвеолярным воздухом и кровью малого круга. Состав альвеолярного воздуха отличается от атмосферного воздуха, поэтому правильнее будет называть его альвеолярной газовой смесью. Давление газов в атмосферном воздухе, в альвеолярной смеси, в артериальной и венозной крови приведено в *таблице 34.3*.

Таблица 34.3

Давление газов в различных средах

	O ₂ (мм рт.ст.)	CO ₂ (мм рт.ст.)
Атмосферный воздух	158	0,22
Альвеолярная смесь	100	40
Венозная кровь	40	46
Артериальная кровь	95	40

Потребление O_2 взрослым человеком в покое составляет около 250 мл/мин, а выделение CO_2 – около 200 мл/мин. Альвеолярная вентиляция поддерживает состав газов организма в состоянии постоянного динамического равновесия.

Функциональная единица обмена газов – это гистологический комплекс, состоящий из дыхательных бронхиол, альвеолярных ходов и альвеолярных мешочков вместе со смежными кровеносными и лимфатическими сосудами. Альвеолярная вентиляция осуществляется не столько растяжением альвеолярных стенок (их поверхность при вдохе увеличивается не намного), сколько расправлением альвеолярных мешочков диаметром 100–200 мкм. Необходимое время для диффузии газов через стенки альвеол очень короткое – всего 2–4 м/сек.

Основные характеристики альвеолярно-капиллярного комплекса легких представлены в *таблице 34.4*.

Таблица 34.4

Основные характеристики альвеоло-капиллярного комплекса

Параметр	Характеристика	Значение
Альвеолы	Общее количество	300×10^6
	Диаметр	280 μ
	Общая поверхность	70 m^2
	Средняя толщина стенок	0,36–2,5 μ
Капилляры	Средняя длина	10,3 μ
	Общий объем	140 мл
	Общая поверхность	70 m^2
Время прохождения крови	В покое	0,75 сек
	При физической нагрузке	0,34 сек

Движущая сила, которая обеспечивает диффузию газов из альвеол в кровь и в обратном направлении – это градиент давления газов в этих двух средах, который может быть рассчитан на основе альвеоло-капиллярной разности давлений. Градиент давления O_2 составляет около 45 мм рт.ст., а CO_2 – 6 мм рт.ст. Вектор диффузии направлен в сторону градиента: из альвеол – в капилляр для O_2 и из капилляра – в альвеолу для CO_2 .

Количественные аспекты диффузии определяются согласно закону Fick, который гласит, что диффузионный поток – количество вещества, которое проходит через диффузионный барьер (m) прямо пропорционален поверхности барьера (A), градиенту концентрации ($C_a - C_v$) и коэффициенту диффузии (D), который для CO_2 в 25 раз больше чем для O_2 , и обратно пропорционален толщине диффузионного барьера (L) согласно формуле:

$$m = D \frac{A}{L} (C_a - C_v)$$

Альвеоло-капиллярный барьер состоит из слоя сурфактанта, альвеолярного эпителия с базальной мембраной, сосудистого эндотелия с базальной мембраной, слоя плазмы крови между эндотелием и эритроцитом, мембраны эритроцита. Клеточная цитоплазма эритроцита также представляет часть диффузионного барьера с максимальной толщиной равной $\frac{1}{3}$ толщины эритроцита.

Возможность адекватно обеспечить организм O_2 зависит от диффузионной способности легких и от состава вдыхаемого воздуха. Диффузионная способность измеряется общим количеством газа, прошедшего через альвеоло-капиллярную мембрану в обе стороны за одну минуту и равна в покое 250 мл O_2 /мин. (Обратное значение диффузионной способности называется диффузионным сопротивлением). Полупериод фиксации кислорода к эритроцитам при легочной перфузии равен 0,07 сек. Так как O_2 должен фиксироваться к гемоглобину, то этот период включает и время необходимое для его ассоциации к гемоглобину. По этой причине задержка ассоциации кислорода к гемоглобину (например, при изменении свойств гемоглобина), увеличение скорости циркуляции крови (и, соответственно, сокращение времени контакта между эритроцитами и альвеолами) равнозначно уменьшению диффузионной способности легких и увеличению диффузионного сопротивления. Изменение каждого из перечисленных диффузионных факторов может существенно снизить способность легких к диффузии и, в итоге, нарушить обмен газов.

Сопротивление, оказываемое диффузии газов, зависит от общего сопротивления и альвеоло-капиллярной мембраны, от сопротивления мембраны эритроцитов и от свойств гемоглобина связывать кислород.

К факторам, влияющим на диффузию газов, относятся: а) физические параметры тела – способность диффузии растет пропорционально увеличению массы, роста и поверхности тела; б) возраст и пол – максимальная способность отмечается в 20 лет, у мужчин на 10% больше, чем у женщин; в) объем легких; г) физическая нагрузка.

В нормальных условиях альвеолярно-капиллярный градиент (разность давления газов между альвеолярным воздухом и дистальной, венозной частью альвеолярных капилляров), после завершения обмена газов, составляет для O_2 и CO_2 всего 1–2 мм рт.ст., что означает почти полное уравнивание давления обоих газов по обе стороны диффузионного барьера. (Нужно отметить, что, хотя альвеоло-капиллярный градиент давления O_2 составляет около 60 мм, а CO_2 – только 6 мм рт.ст., из-за того, что коэффициент диффузии CO_2 больше чем O_2 , процессы происходят полностью для обоих

газов). В случае увеличения диффузионного сопротивления, градиент давления между альвеолами и венозным концом капилляра остается большим, что означает неспособность легких обеспечить артериализацию венозной крови. Из-за разности диффузионного коэффициента для O_2 и CO_2 , увеличение диффузионного сопротивления касается, в первую очередь, кислорода, что проявляется гипоксемией с нормокапнией.

34.2.1. Этиология и общий патогенез нарушений альвеолярно-капиллярной диффузии

В соответствии с этиологией и патогенезом выделяют несколько типов нарушения легочной диффузии: посредством утолщения диффузионной мембраны, посредством уменьшения альвеоло-капиллярной поверхности и совокупностью этих механизмов.

К поражениям легких, которые снижают их диффузионную способность, относятся: а) хроническая обструктивная болезнь легких (хронический бронхит, эмфизема легких); б) внепаренхимальная и внутрипаренхимальная рестрикция легких; в) отек легкого; г) поражения легочных сосудов (эмболия, тромбоз, васкулит, облитерация).

Утолщение альвеоло-капиллярного барьера. Нарушение диффузии при утолщении альвеоло-капиллярного барьера с сохранением общей поверхности диффузии наблюдается при ингаляционных интоксикациях с первичным поражением легочной паренхимы, при интерстициальном и альвеолярном отеке легких, остром респираторном дистрессе, в ранних стадиях диффузного легочного фиброза, при пневмокониозе (силикоз, асбестоз, антракоз), пневмонитах, в старости. В этих случаях сохраняется нормальное значение общей и жизненной емкости легких и нормальное сопротивление сосудов легких.

Уменьшение общей альвеолярно-капиллярной поверхности. Нарушения легочной диффузии в этих случаях обусловлены уменьшением поверхности диффузии, увеличением диффузионного сопротивления, снижением общей диффузионной способности легких. Прямым следствием нарушения диффузии является увеличение альвеоло-эндкапиллярного градиента давления кислорода (разница концентрации O_2 в альвеолярном воздухе и в дистальной венозной части легочного капилляра), что указывает на недостаточную диффузию O_2 . В результате увеличивается доля «венозной примеси» к артериальной крови – неартериализованная кровь, поступающая от альвеол с нарушенной диффузией, наступает артериальная гипоксемия, которая усугубляется при физической нагрузке.

$$m = D \frac{A}{L} (C_a - C_v)$$

Альвеоло-капиллярный барьер состоит из слоя сурфактанта, альвеолярного эпителия с базальной мембраной, сосудистого эндотелия с базальной мембраной, слоя плазмы крови между эндотелием и эритроцитом, мембраны эритроцита. Клеточная цитоплазма эритроцита также представляет часть диффузионного барьера с максимальной толщиной равной $\frac{1}{3}$ толщины эритроцита.

Возможность адекватно обеспечить организм O_2 зависит от диффузионной способности легких и от состава вдыхаемого воздуха. Диффузионная способность измеряется общим количеством газа, прошедшего через альвеоло-капиллярную мембрану в обе стороны за одну минуту и равна в покое 250 мл O_2 /мин. (Обратное значение диффузионной способности называется диффузионным сопротивлением). Полупериод фиксации кислорода к эритроцитам при легочной перфузии равен 0,07 сек. Так как O_2 должен фиксироваться к гемоглобину, то этот период включает и время необходимое для его ассоциации к гемоглобину. По этой причине задержка ассоциации кислорода к гемоглобину (например, при изменении свойств гемоглобина), увеличение скорости циркуляции крови (и, соответственно, сокращение времени контакта между эритроцитами и альвеолами) равнозначно уменьшению диффузионной способности легких и увеличению диффузионного сопротивления. Изменение каждого из перечисленных диффузионных факторов может существенно снизить способность легких к диффузии и, в итоге, нарушить обмен газов.

Сопротивление, оказываемое диффузии газов, зависит от общего сопротивления и альвеоло-капиллярной мембраны, от сопротивления мембраны эритроцитов и от свойств гемоглобина связывать кислород.

К факторам, влияющим на диффузию газов, относятся: а) физические параметры тела – способность диффузии растет пропорционально увеличению массы, роста и поверхности тела; б) возраст и пол – максимальная способность отмечается в 20 лет, у мужчин на 10% больше, чем у женщин; в) объем легких; г) физическая нагрузка.

В нормальных условиях альвеолярно-капиллярный градиент (разность давления газов между альвеолярным воздухом и дистальной, венозной частью альвеолярных капилляров), после завершения обмена газов, составляет для O_2 и CO_2 всего 1–2 мм рт.ст., что означает почти полное уравнивание давления обоих газов по обе стороны диффузионного барьера. (Нужно отметить, что, хотя альвеоло-капиллярный градиент давления O_2 составляет около 60 мм, а CO_2 – только 6 мм рт.ст., из-за того, что коэффициент диффузии CO_2 больше чем O_2 , процессы происходят полностью для обоих

газов). В случае увеличения диффузионного сопротивления, градиент давления между альвеолами и венозным концом капилляра остается большим, что означает неспособность легких обеспечить артериализацию венозной крови. Из-за разности диффузионного коэффициента для O_2 и CO_2 , увеличение диффузионного сопротивления касается, в первую очередь, кислорода, что проявляется гипоксемией с нормокапнией.

34.2.1. Этиология и общий патогенез нарушений альвеолярно-капиллярной диффузии

В соответствии с этиологией и патогенезом выделяют несколько типов нарушения легочной диффузии: посредством утолщения диффузионной мембраны, посредством уменьшения альвеоло-капиллярной поверхности и совокупностью этих механизмов.

К поражениям легких, которые снижают их диффузионную способность, относятся: а) хроническая обструктивная болезнь легких (хронический бронхит, эмфизема легких); б) внепаренхимальная и внутрипаренхимальная рестрикция легких; в) отек легкого; г) поражения легочных сосудов (эмболия, тромбоз, васкулит, облитерация).

Утолщение альвеоло-капиллярного барьера. Нарушение диффузии при утолщении альвеоло-капиллярного барьера с сохранением общей поверхности диффузии наблюдается при ингаляционных интоксикациях с первичным поражением легочной паренхимы, при интерстициальном и альвеолярном отеке легких, остром респираторном дистрессе, в ранних стадиях диффузного легочного фиброза, при пневмокониозе (силикоз, асбестоз, антракоз), пневмонитах, в старости. В этих случаях сохраняется нормальное значение общей и жизненной емкости легких и нормальное сопротивление сосудов легких.

Уменьшение общей альвеолярно-капиллярной поверхности. Нарушения легочной диффузии в этих случаях обусловлены уменьшением поверхности диффузии, увеличением диффузионного сопротивления, снижением общей диффузионной способности легких. Прямым следствием нарушения диффузии является увеличение альвеоло-эндкапиллярного градиента давления кислорода (разница концентрации O_2 в альвеолярном воздухе и в дистальной венозной части легочного капилляра), что указывает на недостаточную диффузию O_2 . В результате увеличивается доля «венозной примеси» к артериальной крови – неартериализованная кровь, поступающая от альвеол с нарушенной диффузией, наступает артериальная гипоксемия, которая усугубляется при физической нагрузке.

В случае диффузного фиброза легких поражается вся их паренхима. Альвеолярно-капиллярный барьер замещается соединительной тканью, что приводит к снижению растяжимости и диффузионной способности легких. Рестрикция уменьшает также общую емкость легочного сосудистого русла (фиброзирование капилляров), что приводит к повышению давления в малом круге и хроническому легочному сердцу.

Легочная паренхима обладает структурными и функциональными резервами, из-за чего даже удаление $\frac{2}{3}$ паренхимы легких (пневмэктомия), существенно не нарушает диффузионную способность в покое, а гипоксемия появляется только при физической нагрузке.

К наиболее частым причинам поражения альвеолярно-капиллярного барьера относится отек легкого и венозная гиперемия легких.

Таким образом, нарушение альвеолярно-капиллярной диффузии происходит при поражении паренхимы легкого с сохранением, в начальной фазе, вентиляционных свойств дыхательной системы и проходимости воздухоносных путей. Впоследствии, к диффузионным нарушениям присоединяются изменения газового состава крови и нарушения кислотно-щелочного состояния, которые вторично могут нарушить вентиляцию – таким образом устанавливаются порочные круги.

Проявлениями нарушений альвеоло-капиллярной диффузии являются: дыхательная гипоксия, гиперкапния, дыхательный ацидоз, одышка, компенсаторная легочная гипервентиляция.

34.3. Нарушения гемоперфузии лёгких

Перфузия малого круга обеспечивает конвекционный транспорт газов, вместе с кровью, от легких к органам большого круга. Перфузия осуществляется благодаря градиенту давления крови в правом желудочке и левом предсердии.

Значения гемодинамики в малом круге представлены в *таблице 34.5*.

Объемный кровоток в легких (малый круг) составляет в покое примерно 5 л/мин. Сосудистое сопротивление в легких меньше, чем в других областях сосудистого русла, что зависит от большего диаметра и менее выраженного тонуса сосудов малого круга по сравнению с микрососудами большого круга. Существует много факторов, повышающих тонус сосудов (и, соответственно, увеличивающих сосудистое сопротивление): стимуляция каротидных рецепторов, ортосимпатическая активация, гистамин, серотонин, ангиотензин. При физической нагрузке, лихорадке и при других внелегочных процессах происходит расширение легочных сосудов. В отличие от мозга, где гипоксия, гиперкапния и ацидоз вызывают расширение

сосудов, в легких те же стимулы вызывают констрикцию прекапилляров, возможно вследствие местного действия серотонина или ионов кальция.

Таблица 34.5

Параметры кровообращения в малом круге

Параметры	Значения, мм рт.ст.
Давление в правом предсердии	5–8
Систолическое давление в ПЖ	15–28
Эндодиастолическое давление в ПЖ	0–8
Давление систолич. в легочной артерии	10–25
Диастолич. давление в легочной артерии	5–16
Среднее давление в легочной артерии	10–19
Давление в легочных капиллярах	5–15
Давление в легочных венах	9–15

Пассаж эритроцита через легочные капилляры занимает около 0,07 сек., а для диффузии газов достаточно лишь 0,001 сек. У здорового человека обмен газов происходит в легочной капиллярной сети общей длиной 2×10^6 метров, с толщиной стенок меньше 1 мкм и с общей площадью примерно 70 м^2 . Сосуды малого круга содержат 140 мл крови. Легочная капиллярная сеть окружена 2 литрами воздуха (функциональный остаточный объем).

34.3.1. Этиология и общий патогенез нарушений легочной перфузии

Типичными нарушениями легочной перфузии являются гипоперфузия и гиперперфузия.

Главными причинами *гипоперфузии* являются гиповолемия, сердечная недостаточность со снижением минутного объема кровообращения, стеноз и обструкция легочных артерий, шунт право-лево.

Гиповолемия – это снижение общего объема циркулирующей крови; встречается при кровотечениях и общей дегидратации организма и приводит к гипоперфузии в обоих кругах кровообращения. Крайним случаем генерализованной гипоперфузии является шок.

Снижение минутного объема кровообращения с сохранением вентилиционной и диффузной способностей легких встречается при сердечной недостаточности любого происхождения. Это вызывает артериальную гипоксемию и легочную гипервентиляцию.

Обтурационные нарушения легочной перфузии вызываются стенозом или окклюзией крупных ветвей легочной артерии или массивной эмболией малых легочных сосудов.

Легочная эмболия. Легочная эмболия представляет собой обструкцию сосудов малого круга эмболами различного происхождения. Легочная эмболизация часто происходит тромбами из глубоких вен ног, редко из поясничных (тазовых), почечных, вен верхних конечностей, из правого сердца. Достигая легких, массивные тромбы задерживаются у бифуркации ствола легочной артерии, в главных легочных артериях или в долевых ветвях, нарушая кровообращение в соответствующих участках. Более мелкие тромбы продолжают миграцию, закупоривая мельчайшие сосуды на периферии легких.

Патогенез дыхательной недостаточности при эмболизме легких заключается в увеличении мертвого физиологического пространства из-за неперфузируемых альвеол, что ведет к нарушению газообмена, артериальной гипоксии и гиперкапнии. В этих случаях, уменьшение перфузии ведет к снижению общей альвеолярной диффузии. Легочный эмболизм нарушает также гемодинамику в малом круге. Из-за увеличения сосудистого сопротивления легких и гипертензии малого круга наступает гиперфункция, а иногда и недостаточность правого желудочка (острое легочное сердце), снижение сердечного выброса в малый круг, усиление кровотока через артерио-венозные анастомозы легкого (шунтирование кровообращения), увеличение «венозной примеси» к артериальной крови. Все это приводит к артериальной гипоксемии и гиперкапнии, гипоксии тканей. Вентиляционная способность легких, дыхательный объем остаются неизменными. В качестве компенсаторных реакций наступает легочная гипервентиляция как перфузируемых, так и неперфузируемых альвеол. Впоследствии в неперфузируемых отделах легких происходит спазм бронхов с обструктивной гиповентиляцией, особенно выраженной при физической нагрузке. Постоянным проявлением гипоперфузии легких является тахикардия. При большой длительности процесса происходит гипертрофия правого желудочка, определяемая на ЭКГ и радиологически (хроническое легочное сердце).

Дыхательные последствия острой легочной эмболии включают увеличение мертвого функционального пространства, бронхоконстрикцию, гипоксемию и гипервентиляцию. Позже присоединяются потеря сурфактанта с поверхности неперфузируемых альвеол и инфаркт легкого. (Инфаркт не является частым следствием эмболии малого круга, т.к. бронхиальные артерии обеспечивают коллатеральное кровообращение). Артериальная гипоксемия является следствием нарушения вентиляционно-перфузионного равновесия, внутрилегочных шунтов, снижения сердечного выброса.

Гемодинамическими последствиями легочной эмболии являются уменьшение общей площади поперечного сечения легочных сосудов, увеличение легочного сопротивления, увеличение постнагрузки правого желудочка. В случаях, когда постнагрузка правого желудочка увеличивается существенно, может наступить острая недостаточность правого желудочка. Это усугубляется тем, что гуморальные механизмы и рефлексy, срабатывающие при эмболии легочной артерии, способствуют сужению сосудов легких и еще большему увеличению сопротивления в малом круге. Если легочная эмболия наступает на фоне ослабленного кардиопульмонального статуса, то возможен гемодинамический коллапс. После антикоагулянтной терапии разрешение эмболии возможно через 2 недели.

Важными факторами легочной гиперперфузии является *шунт кровообращения слева-направо*. В физиологических условиях давление крови в обоих отделах левого сердца больше, чем в правом сердце. По этой причине любое сообщение между отделами (межпредсердное или межжелудочковое сообщение) ведет к шунту слева-направо с преобладанием легочного дебита крови над системным. Причинами этого шунта являются сердечные пороки – дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородки, незаращение артериального протока.

Дефект межпредсердной перегородки осуществляет сообщение между обоими предсердиями. Из-за того, что разница давления между предсердиями составляет лишь несколько миллиметров ртутного столба, даже в случае массивных дефектов, регургитация крови из ЛП в ПП не превышает 60–80% из конечно-диастолического объема ЛП. Расчеты показывают, что в этом случае легочной дебит увеличивается до 16 л/мин., а системный падает лишь до 4 л/мин., что достаточно для поддержания жизни. Длительное увеличение легочной перфузии, которая при дефекте межпредсердной перегородки может превысить в 3 раза перфузию в покое, не приводит к существенным нарушениям внешнего дыхания. Шунт слева-направо приводит к увеличению содержания крови в сосудах легких и в полостях сердца, однако объемы легких изменяются не сильно.

Дефект межжелудочковой перегородки намного серьезней, чем дефект межпредсердной перегородки. Из-за большой разницы систолического давления в обоих желудочках (в ЛЖ давление около 140 мм рт.ст., в ПЖ – 40 мм рт.ст.), даже и небольшие дефекты ведут к перегрузке кровью малого круга до степени несовместимой с жизнью.

Сообщение аорты с легочной артерией (незаращение артериального протока) ведет к шунту слева-направо. Так как в аорте систолическое давление, также как и диастолическое, выше, чем в легочной артерии, регургитация крови из аорты в легочной ствол происходит на протяжении всего сердечного цикла – в систоле и в диастоле. По этой причине, помимо

увеличения дебита крови в малый круг, незаращение артериального тока приводит и к значительному снижению диастолического давления в аорте (и, соответственно, к увеличению пульсового давления).

Легочная гипертензия – увеличение давления крови в малом кругу – это постоянный признак легочной гиперперфузии, в то время как легочная гипертензия может быть без гиперперфузии.

Легочная гипертензия делится на первичную и вторичную. Первичная легочная гипертензия – это следствие процессов, происходящих в кровеносных сосудах, и делится на прекапиллярную и посткапиллярную.

Первичная *прекапиллярная легочная гипертензия* является результатом обтурации, облитерации или спазма артерий и артериол малого круга при эмболии, пневмосклерозе или при артериальном спазме.

Первичная *посткапиллярная легочная гипертензия* первоначально представляет собой венозную гиперемию в малом кругу, обусловленную недостаточностью левого желудочка, митральным стенозом. Впоследствии венозная гиперемия рефлекторно (рефлекс Китаева) приводит к спазму артериол малого круга с установлением также и прекапиллярной легочной гипертензии.

Вторичная легочная гипертензия – это повышение систолического давления в легочной артерии выше 30 мм рт.ст. или среднего давления – выше 20 мм рт.ст., как следствие внесосудистых процессов – легочных или сердечных. Повышение кровяного давления в легочной артерии – это результат повышения сердечного легочного дебита (минутного объема правого желудочка), повышения сопротивления сосудистого русла или увеличения венозного давления в легких вследствие легочных патологических процессов.

Кардиальные патологические процессы вызывают вторичную легочную гипертензию при перегрузке правого желудочка объемом, но в дальнейшем пролиферация интимы сосудов легких добавляют к этому и облитерирующий элемент.

Самыми частыми причинами вторичной легочной гипертензии являются поражения легких. Периваскулярные мезенхимальные изменения, вместе с легочной вазоконстрикцией, являются механизмом гипертензии при пневмосклерозе. Лечение вторичной легочной гипертензии направлено на причину и на вторичные эффекты в сердечно-сосудистой системе.

В основе патогенеза вторичной легочной гипертензии лежат три основных патофизиологических механизма: гипоксическая вазоконстрикция, снижение суммарной площади поперечного сечения легочных сосудов и перегрузка сердца объемом или давлением.

Гипоксическая вазоконстрикция наблюдается при хронических obstructивных заболеваниях, альвеолярной гиповентиляции, апноэ во время сна, интерстициальных легочных поражениях, облитерации легочных сосудов, портальной гипертензии, шистосомозе, серповидноклеточной анемии,

перегрузке сердца давлением или объемом, внутрисердечных дефектах перегородки, дисфункции митрального клапана, у высокогорных жителей. Гипоксическая вазострикция наступает посредством различных воздействий на эндотелий легочной артерии и на сосудистые миоциты, включая случаи отсутствия синтетазы монооксида азота и снижения продукции альфа-субъединиц потенциалзависимых калиевых каналов миоцитов.

Облитерация легочных сосудов вызывается различными причинами, которые уменьшают суммарную площадь поперечного сечения легочных сосудов. К ним относятся, в первую очередь, первичные поражения паренхимы легкого со снижением более чем на 60% общей легочной васкуляризации. У пациентов с колагеновым поражением сосудов (системная склеродермия, кальциноз, феномен Raynaud, склеродактилия) наблюдается высокая частота вторичной легочной гипертензии. Значительно повышается артериальное давление в малом круге и при эмболизации сосудов легких. При легочной гипертензии рост артериального давления не превышает 50 мм рт.ст. от нормы и поддается лечению. Хронический легочный эмболизм приводит к прогрессирующей гипертензии.

Нарушения функции *левого желудочка* (перегрузка объемом или давлением) может также вызвать вторичную легочную гипертензию. Увеличение дебита крови к легким может быть вызвано внутрисердечным шунтом лево-право у пациентов с дефектом межжелудочковой или межпредсердной перегородки. Гипертензия в левом предсердии вызывает пассивное повышение систолического артериального давления в легких за счет усилия правого желудочка и направлено на проталкивание крови через легочные сосуды. Вместе с тем стойкая легочная гипертензия ведет к васкулопатиям. Это может вызывать вторичные дисфункции левого желудочка, нарушение закрытия митрального клапана, аортальный стеноз и миокардиопатии.

Обструкция легочных вен редко вызывает вторичную легочную гипертензию.

Таким образом, первичные поражения сердца и сосудов малого круга могут нарушать легочную перфузию в условиях сохранения вентиляционных функций дыхательной системы. Однако впоследствии возникают и вентиляционные нарушения (бронхоспазм в неперфузируемых отделах), вентиляция функционального мертвого пространства, утолщение альвеолярных стенок с диффузионными нарушениями, общие дисгомеостазы.

Увеличение «венозной примеси» к артериальной крови. Несмотря на то, что предназначением малого круга является артериализация венозной крови, все же часть крови, проходящей через легочной ствол, обходит альвеолярные капилляры, и вливается прямо в легочные вены, оставаясь неартериализованной. Эта часть крови называется «венозной примесью» к артериальной крови. В норме объем артериализованной крови составляет 95% от всего объема крови, выходящей из малого круга, а объем «венозной

примеси» равен, примерно, 5% от минутного объема кровообращения в покое – это физиологически допустимый объем.

Увеличение «венозной примеси» представляет собой патологическое состояние, сопровождающееся снижением легочного кровотока, снижением содержания оксигемоглобина в артериальной крови – гипоксемия (в норме в артериальной крови около 96% составляет оксигенированный гемоглобин).

Увеличение «венозной примеси» является результатом действия внелегочных и внутрилегочных факторов. К внелегочным факторам относятся врожденные пороки сердца и крупных сосудов с шунтом справа-налево и «сливом» крови из вен большого круга или из легочной артерии прямо в легочные вены или даже в левое предсердие. Типичным примером шунта справа-налево является соединение одной из полых вен с левым предсердием. Это ведет к смешению венозной крови из полых вен с артериальной кровью из малого круга в левом предсердии. В этом случае легочный дебит крови меньше системного (по большому кругу). Другой причиной, ведущей к смешению венозной крови, являются большие врожденные артерио-венозные фистулы в легких, когда венозная кровь из легочных артерий вливается прямо в легочные вены, смешиваясь с артериальной кровью.

К внутрилегочным причинам относятся наследственные артерио-венозные внутрилегочные шунты, увеличение тока крови по бронхиальным сосудам (относящимся к большому кругу кровообращения), которые непосредственно увеличивают «венозную примесь». Доля «венозной примеси» увеличивается практически при всех легочных поражениях из-за нарушения вентиляции в перфузируемых альвеолах (перфузируемые, но не вентилируемые альвеолы), из-за нарушения перфузии и из-за артерио-венозного шунтирования (вентилируемые, но неперфузируемые альвеолы). Во всех этих случаях происходит увеличение функционального мертвого пространства. К конкретным нарушениям относят ателектазы и инфильтрацию легких, которые увеличивают «венозную примесь» из-за перфузии альвеол со сниженной диффузионной способностью, в которых не осуществляется обмен газов. В отличие от внелегочных шунтов, которые ведут к тяжелой гипоксемии, относительно малые внутрилегочные шунты приводят лишь к умеренной гипоксемии, которая может усугубляться только при присоединении серьезных нарушений вентиляции или диффузии.

В смеси венозной и артериальной крови соотношение между оксигенированным и восстановленным гемоглобином зависит не только от степени поражения структур, но также и от содержания оксигемоглобина в венозной крови большого круга, возвращающейся к сердцу. Так, при физической нагрузке, когда имеет место повышенное извлечение кислорода тканями, венозная примесь усугубляет артериальную гипоксемию. Надо отметить, что повышение венозной примеси происходит как при уменьшении общей перфузии легких, так и при снижении только альвеолярной перфузии.

Проявлениями нарушений перфузии легких являются гипоксемия, гипоксия, гиперкапния, ацидоз.

34.4. Нарушения транспорта газов

Кислород, диффундирующий из альвеолярного воздуха в кровь малого круга кровообращения, перемещается конвекционно до клеток-потребителей, а углекислый газ – по тому же пути перемещается от органов к легким. Оба газа могут быть транспортированы в двух формах: растворенными в крови и в форме химических соединений. При обычных условиях ($t^{\circ} = 37^{\circ}\text{C}$, парциальное давление O_2 в альвеолах = 100 мм рт.ст.), количество растворенного в крови O_2 равно $\approx 0,3$ мл $\text{O}_2/100$ мл крови или 15 мл в минутном объеме крови, в то время как организм в покое нуждается в 250 мл/мин. Потому практически единственным способом обеспечения тканей O_2 – это его транспорт в форме химических соединений с гемоглобином. Углекислый газ транспортируется в растворенной форме, в форме карбогемоглобина и бикарбонатов.

Гемоглобин представляет собой выдающееся достижение в эволюции транспорта O_2 : растворимость в воде, фиксация молекулярного O_2 при давлении 100 мм рт.ст. (условия, существующие в легких), почти полная отдача O_2 при давлении 40 мм рт.ст. (условия, существующие в тканях большого круга кровообращения), способность совершать много циклов ассоциация – диссоциация в течение жизни эритроцита (примерно 4 месяца).

Гемоглобин – это хромопротеид, который состоит из тетрамера белка – глобина, присоединенного к протопорфиру, который содержит 4 иона двухвалентного железа (Fe^{2+}), к которому присоединяется O_2 или CO_2 . У взрослых гемоглобин представлен HbA (англ., *adult hemoglobin* – «взрослый»), который составляет 95% из всего циркулирующего Hb. Молекула HbA состоит из 2 полипептидных цепей α и двух цепей β . У плода гемоглобин представлен HbF (англ., *fetus hemoglobin* – «плодный»), который состоит из 2 цепей α и двух цепей γ . До 34 недели внутриутробной жизни весь Hb представлен HbF. Затем начинает синтезироваться HbA, который полностью заменяет плодный к 4 месяцам постнатальной жизни. Детский Hb имеет большое сродство к O_2 , что позволяет максимальное его извлечение из смешанной крови матери, которая омывает ворсины хориона.

Молекулярная масса каждого мономера Hb равна 16.000, а тетрамера Hb – 64500. Почти весь гемоглобин сконцентрирован в эритроцитах, что сохраняет вязкость крови относительно малой – примерно 6 единиц относительно воды. (Подсчеты показывают, что если бы весь гемоглобин из эритроцитов находился в плазме в свободном виде, вязкость сильно возрос-

ла, делая невозможной циркуляцию крови по капиллярам). Сосредоточение гемоглобина в эритроцитах предохраняет его от фильтрации в почках. Содержание гемоглобина в крови составляет примерно 120–160 г/литр, а общее количество гемоглобина во всем объеме крови – примерно 750 г, что удовлетворяет потребности организма в кислороде как в покое, так и при экстремальной физической нагрузке.

Гемоглобин образует много форм и химических соединений, что показано в *таблице 34.6*.

Таблица 34.6

Характеристика главных соединений гемоглобина

Соединения	Валентность железа гема	Соединения гемоглобина
Восстановленный (деоксигенированный) гемоглобин, Hb	Fe ²⁺	–
Оксигемоглобин (оксигенированный), Hb(O ₂) ₄	Fe ²⁺	O ₂
Меттгемоглобин	Fe ³⁺	–
Карбгемоглобин, HbCO ₂	Fe ²⁺	CO ₂
Карбоксигемоглобин, HbCO	Fe ²⁺	CO
Гематин, HbOH	Fe ³⁺	–
Гематин хлористый, HbCl	Fe ³⁺	Cl ⁻

Присоединение кислорода к гемоглобину приводит к формированию соединения Hb(O₂)₄, так как четыре атома железа из молекулы гемоглобина связывают четыре молекулы кислорода. Следовательно, 1 грамм-молекулы гемоглобина с массой 64500 г связывает четыре грамм-молекулы кислорода с массой 128 г и объемом 89,6 литров (согласно закону Авогадро, 1 грамм-молекула любого газа занимает объем 22,4 литра). Итак, 1 грамм гемоглобина связывает 1,4 мл кислорода, а максимальная способность фиксации кислорода крови составляет примерно 200 мл/литр или 1000 мл для общего объема циркулирующей крови.

Уникальная способность гемоглобина проявляется на кривой диссоциации оксигемоглобина – процент оксигенированного гемоглобина в зависимости от давления кислорода. Уникальность состоит в том, что эта зависимость не линейная, а имеет специфическую сигмовидную форму со следующими особенностями. Почти полное насыщение гемоглобина кислородом происходит при давлении 100 мм рт.ст. (условия, существующие в крови альвеолярных капиллярах); в интервале давления кислорода от 100 и до 60 мм рт.ст. оксигемоглобин не диссоциирует, и процент насыщения остается примерно тем же (90%). Другими словами, гемоглобин остается насыщенным

кислородом и не диссоциирует в диапазоне его давлений в альвеолярном воздухе от 100 мм рт.ст. до 60 мм рт.ст. Резкое снижение кривой (и, следовательно, резкая диссоциация оксигемоглобина) отмечается при давлении кислорода около 40 мм рт.ст., т.е. в условиях типичных для тканей большого круга кровообращения, когда надо отдать кислород. Вышеназванные особенности гемоглобина образуют механизм самоадаптации: чем интенсивнее протекает клеточный метаболизм, тем ниже давление кислорода в тканях, следовательно диссоциация оксигемоглобина будет быстрой и полной. Таким образом, свойства гемоглобина обеспечивают оптимальное соединение с кислородом в условиях, существующих в капиллярах малого круга кровообращения, и оптимальную диссоциацию оксигемоглобина в условиях, существующих в большом круге кровообращения.

34.4.1. Этиология и общий патогенез нарушений транспорта кислорода и углекислого газа

Транспорт *кислорода* зависит от факторов, изменяющих свойства гемоглобина и кривую диссоциации оксигемоглобина: рН, рСО₂, температура, структура гемоглобина.

Ацидоз (увеличение концентрации ионов водорода) при гипоксии или физической нагрузке (метаболический ацидоз) уменьшает сродство гемоглобина к кислороду и облегчает отдачу кислорода оксигемоглобином (смещение кривой диссоциации вправо). В условиях ацидоза в тканях оксигемоглобин диссоциирует при концентрации кислорода больше чем 40 мм рт.ст., что увеличивает его утилизацию и артеро-венозную разность кислорода, улучшает окислительный (аэробный) метаболизм, ингибируя анаэробный. На обмен газов в легких ацидоз имеет отрицательное влияние, так как отклонение кривой диссоциации гемоглобина вправо препятствует связыванию кислорода с гемоглобином, и, следовательно, препятствует артериализации крови. Однако, благодаря действию бикарбонатной буферной системы, ионы водорода связываются с анионами бикарбоната НСО₃⁻, формируя угольную кислоту, которая под действием карбоангидразы распадается до воды и углекислого газа, выделяемого из легочных сосудов в альвеолы, что устраняет ацидоз и, таким образом, восстанавливается способность гемоглобина связывать кислород.

Алкалоз оказывает противоположный эффект: кривая оксигемоглобина смещается влево, облегчая связывание кислорода в малом круге кровообращения, но, одновременно, алкалоз препятствует диссоциации оксигемоглобина в тканях большого круга кровообращения при обычном давлении кислорода 40 мм рт.ст.

Гиперкапния (дыхательный ацидоз) влияет на диссоциацию оксигемоглобина посредством увеличения концентрации ионов водорода, которые формируются при диссоциации угольной кислоты – процесс аналогичен описанному при метаболическом ацидозе. В отличие от метаболического ацидоза, гиперкапния имеет противоположное действие в тканях и легких: в то время как в тканях накопление углекислого газа способствует диссоциации оксигемоглобина и полной отдаче кислорода, в малом круге кровообращения, благодаря выходу углекислого газа из крови в альвеолы и уменьшению его концентрации, восстанавливается сродство к кислороду и происходит нормальная артериализация крови. Предполагается, что углекислый газ имеет и прямое действие, уменьшая сродство гемоглобина к кислороду. Таким образом, гиперкапния создает оптимальные условия для диссоциации оксигемоглобина в большом круге кровообращения, но может препятствовать связыванию кислорода в легочных капиллярах.

Гипертермия общая или местная (например, в скелетных мышцах при физической нагрузке) уменьшает сродство гемоглобина к кислороду одновременно с отклонением кривой диссоциации вправо, что способствует полной отдаче кислорода. При *гипотермии* кривая диссоциации оксигемоглобина отклоняется влево, сродство гемоглобина к кислороду растет, что затрудняет отдачу кислорода, уменьшает артерио-венозную разность (артериализация венозной крови), усугубляет тканевую гипоксию.

Аномалии или необычные соединения гемоглобина существенно влияют на эти особенности.

Фетальный гемоглобин (HbF), в отличие от взрослого (HbA), имеет большее сродство к кислороду и, следовательно, труднее отдает кислород тканям.

Образование *метгемоглобина* при окислении двухвалентного железа гемоглобина до трехвалентного делает гемоглобин неспособным к связыванию кислорода и таким образом приводит к гипоксии.

Оксид углерода (СО) обладает большим сродством к гемоглобину, чем кислород, образуя с ним стойкое, трудно диссоциирующее соединение (*карбоксигемоглобин, HbCO*), который конкурентно препятствует связыванию гемоглобина с кислородом, вызывая гипоксию.

Другие формы патологического гемоглобина, которые встречаются при таласемиях, серповидноклеточных анемиях, также неблагоприятно изменяют способность к фиксации – отдаче кислорода.

Анемия означает уменьшение концентрации и общего количества гемоглобина в крови, что определяет уменьшение общей кислородной емкости крови.

Кислород транспортируется от легких к органам большого круга конвекционным путем. *Конвекционный транспорт оксигемоглобина* обеспечивается перфузией малого круга кровообращения (функция правого же-

лудочка) и большого круга кровообращения (функция левого желудочка). Путем конвекции кислород подводится к клеткам примерно за 20 сек.

Из капилляров большого круга кровообращения до клеток-потребителей кислород транспортируется диффузионным путем. В тканях есть все условия, благоприятствующие диссоциации оксигемоглобина и отдаче: давление кислорода низкое (40 мм рт.ст.), высокое давление углекислого газа (46 мм рт.ст.) и повышенная концентрация ионов водорода.

Процесс диссоциации оксигемоглобина происходит за то время, что эритроциты проходят через капилляры – 2–3 сек. За это время оксигемоглобин отдает почти 25% связанного кислорода (содержание кислорода в артериальной крови равно 200 мл/литр крови, в венозной крови – 150 мл/литр; артерио-венозная разница соответствует потреблению кислорода тканями равному 50 мл/литр крови).

Снабжение тканей кислородом зависит от многих факторов: концентрации гемоглобина в крови, способности его присоединять кислород, от кислородной емкости крови (количество кислорода в единице объема крови), от кровотока через орган, способности оксигемоглобина к диссоциации. Эти факторы регулируют снабжение организма кислородом в соответствии с актуальными потребностями. К причинам, нарушающим транспорт кислорода, относятся следующие: анемии, эритроцитарные мембранопатии, энзимопатии, гемоглобинопатии, сердечно-сосудистая недостаточность кровообращения.

Самыми оперативными приспособительными (компенсаторными) реакциями на гипоксию являются ускорение диссоциации оксигемоглобина и увеличение кровотока посредством сердечно-сосудистых реакций. Другие реакции являются более инертными и включаются позже: увеличение объема циркулирующей крови, интенсификация эритропоэза и др.

Свободный кислород, образованный при диссоциации оксигемоглобина в капиллярах большого круга кровообращения, диффундирует в интерстициальное пространство. (Количество кислорода, транспортируемого конвективным путем вместе с фильтрующейся жидкостью из капилляров в интерстиций, намного меньше по сравнению с диффундирующим кислородом).

Вся поверхность капилляров и венул большого круга кровообращения составляет примерно 1000 квадратных метров. Диффузионный барьер, который отделяет кровь от интерстициальной жидкости, состоит из слоя эндотелиоцитов с базальной мембраной разной структуры (с порами, фенестрированная, щелевидная) и, соответственно, различной проницаемостью. В отличие от водорастворимых веществ, которые диффундируют только через интерстициальные пространства, жирорастворимые вещества, включая кислород, диффундируют и через клетки.

Движущей силой диффузии является градиент давления кислорода равный в капиллярах большого круга кровообращения и интерстиции при-

мерно 55 мм рт.ст. Проникновение кислорода из интерстиция в клетки происходит также путем диффузии.

Транспорт углекислого газа

Углекислый газ образуется вследствие метаболических реакций в митохондриях, откуда диффундирует в цитоплазму, интерстициальную жидкость, а затем в капилляры большого круга кровообращения. Диффузия углекислого газа по направлению градиента концентрации (давления) проходит очень энергично, благодаря высокому коэффициенту диффузии этого газа. Транспорт углекислого газа от капилляров большого круга кровообращения к легким происходит путем конвекции, посредством передвижения с кровью, примерно за 20 сек.

Из всего количества углекислого газа, выделившегося в капилляры большого круга кровообращения, только 10% остается в плазме в физически растворенной форме, в виде угольной кислоты и в связанном виде с белковыми аминокруппами. Остальное количество углекислого газа (90%) переходит в эритроциты: 5% из этого количества остается в эритроцитах в физически растворенной форме (ион водорода, образованный при диссоциации угольной кислоты внутри клетки, связывается с восстановленным гемоглобином), 21% связывается с восстановленным гемоглобином, образуя карбогемоглобин, а остальной углекислый газ (примерно 64%) связывается с водой посредством карбоангидразы, образуя угольную кислоту (которая также диссоциирует на ионы водорода и бикарбоната). (Установлено, карбоангидраза участвует также в реабсорбции бикарбоната в почечных канальцах, секреции соляной кислоты слизистой желудка и секреции бикарбоната поджелудочной железой). В последующем, анион HCO_3^- выходит из эритроцита в кровь, будучи замещенным ионом хлора, который входит из плазмы в эритроцит.

Таким образом, деоксигенированный гемоглобин играет двойную роль: с одной стороны, принимает значительное количество углекислого газа, с другой стороны – связывает водород, который образуется при диссоциации угольной кислоты. Присоединение ионов водорода к гемоглобину усиливает реакцию ферментативной гидратации углекислого газа и диссоциацию оксигемоглобина, и, в итоге, способствует диффузии кислорода из эритроцита и углекислого газа в эритроцит. Это проявляется отчетливо при дыхании кислородом при высоком давлении, когда количество растворенного в крови кислорода настолько велико, что оно удовлетворяет потребности организма, а оксигемоглобин в капиллярах не деоксигенируется, оставаясь на 100% насыщенным кислородом в виде оксигемоглобина. При отсутствии в тканях восстановленного гемоглобина резко падает способность транспор-

тировать углекислый газ и ионы водорода, их концентрация в тканях и крови растет (избыток углекислого газа в крови равный 5 мм рт.ст. равноценно ингаляции газовой смеси с содержанием углекислого газа равным 7%). Таким образом, в эритроцитах в капиллярах большого круга кровообращения – происходят совокупные химические реакции, имеющие существенное значение в транспорте кислорода, углекислого газа и ионов водорода.

В капиллярах малого круга кровообращения описанный выше процесс протекает в противоположном направлении. Дегидратация карбоновой кислоты происходит также с участием карбоангидразы, которое имеет обратное действие. Конечный результат – это диффузия углекислого газа из эритроцитов в кровь, а затем в альвеолы, а кислорода – наоборот.

Оценивая эффективность транспорта газов, можно заключить следующее. Общий дебит кислорода с артериальной кровью равен примерно 1,09 литр/мин/организм, венозный дебит кислорода – 0,84 литр/мин/ организм, артерио – венозная разница и потребление кислорода – 0,25 литр/мин/организм (следовательно, лишь 23% всего кислорода крови используется организмом).

Венозный дебит углекислого газа, транспортируемого от тканей, равен 2,97 литр/мин/организм, а артериальный дебит (углекислый газ, остающийся в артериальной крови после малого круга) – 2,75 литр/мин/организм. Следовательно, венозо-артериальная разница по углекислому газу составляет 0,22 литр/мин/организм, а эффективность транспорта равна 7%. Дыхательный коэффициент (отношение между образовавшимся углекислым газом и потребленным кислородом) равен, в среднем, 0,88 и зависит от веществ, которые подвергаются окислению (жиры, белки, углеводы).

Серьезные, даже фатальные, нарушения транспорта углекислого газа в сочетании с тяжелым ацидозом развиваются при гипербарической гипоксемии.

Нарушения транспорта ионов водорода

Концентрация водородных ионов во внутренней среде организма поддерживается гомеостатически вокруг значения рН равного 7,36, что соответствует слабощелочной реакции крови. В физиологических условиях ионы водорода транспортируются в составе угольной кислоты и в ассоциации с восстановленным гемоглобином. Нарушения транспорта и элиминации ионов водорода из организма наступают при атмосферной гиперкапнии, при нарушениях дыхания (дыхательный ацидоз), почечных расстройствах (экскреторный ацидоз) и при гипербарической гипоксемии.

Проявлениями нарушения транспорта газов являются гипоксемия, гиперкапния, ацидоз.