

ГЛАВА 1. РЕСПИРАТОРНАЯ ФУНКЦИЯ ЛЕГКИХ: ВЕНТИЛЯЦИЯ, КРОВООБРАЩЕНИЕ И ГАЗООБМЕН

З.Р. Айсанов, А.В. Черняк, Е.Н. Калманова,
С.Ю. Чикина, Ж.К. Науменко, Г.В. Неклюдова

CHAPTER 1. LUNG RESPIRATORY FUNCTION: VENTILATION, CIRCULATION AND GAS EXCHANGE

Zaurbek R. Aisanov, Alexander V. Cherniak, Elena N. Kalmanova,
Svetlana Yu. Chikina, Zhanna K. Naumenko, Galina V. Nekludova

В этой главе рассматриваются вентиляция и кровоток, лежащие в основе газообмена. Хотя легкие выполняют ряд нереспираторных функций, таких как участие в метаболизме или удаление нежелательных компонентов из циркуляторного русла, дыхательная функция, тем не менее, является основной. Нарушения вентиляции, кровотока и газообмена, часто возникающие при болезнях органов дыхания, могут приводить к дыхательной недостаточности и смерти.

Вентиляция

Дыхательные пути представляют собой последовательность разветвляющихся трубок. По мере деления они становятся уже и короче, а с проникновением в легкие их количество возрастает. Бронхи, включая терминальные бронхиолы, — это *проводящие дыхательные пути*. Их функцией является проведение в газообменные отделы легких. Поскольку проводящие дыхательные пути не содержат альвеолы, то они представляют собой *анатомическое мертвое пространство*.

Каждой респираторной бронхиоле сопутствует респираторная единица — *ацинус*. Каждая терминальная бронхиола делится на респираторные бронхиолы, от стенок которых отпочковываются единичные альвеолы. Далее идут альвеолярные ходы — структуры, полностью связанные с альвеолами. Для обозначения отдела легких, в котором присутствуют альвеолы, используется термин *респираторная зона*. Отдел, расположенный дистально по отношению к терминальным бронхиолам, еще называют *переходной* или *респираторной зоной*, так как отделы респираторных бронхиол, где альвеолы отсутствуют, не выполняют респираторную функцию. Дистанция от терминальной бронхиолы до наиболее дистальных альвеол — всего 5 мм, тем не менее респираторная зона составляет большую часть легких (ее объем — около 2–3 л).

Современные представления о морфологии дыхательных путей с функциональной точки зрения во многом базируются на исследованиях

E.R. Weibel [1]. В этих работах измерялись количество, длина, ширина и углы деления дыхательных путей. Автором были предложены модели, которые хотя и являются идеализированными, однако делают возможным различные виды анализов респираторных кривых (таких как кривая «давление—объем»).

Наиболее часто используется так называемая идеализированная модель А (рис. 1), в которой первые 16 генераций, включая терминальные дыхательные пути, составляют проводящую зону.

Следующие 3 генерации — респираторные бронхиолы, степень снабжения альвеолами которых к периферии возрастает (переходная зона). Далее идут 3 генерации альвеолярных протоков и 1 генерация альвеолярных мешочков, и они формируют истинную респираторную зону.

Эта идеализированная, дихотомически разветвляющаяся система чрезмерно упрощена, так как, например, в одних отделах легких отмечается уменьшение количества генераций (< 23, от трахеи до альвеолярных мешочков), в то время как в других число генераций может быть большим. Отдельные несоответствия данной модели были подвергнуты критике некоторыми авторами, выдвинувшими альтернативные модели, особенно дистальных отделов легких [2]. В частности, предложено начинать отсчет генераций в обратном порядке с терминальных альвеол (такая система используется для классификации рек и их притоков).

Тем не менее модель *E.R. Weibel* позволяет объяснить многие явления в респираторной физиологии, такие как замедление линейного воздушного потока в периферических дыхательных путях вследствие резкого увеличения площади поперечного сечения после 16-й генерации. В итоге схема дыхательных путей может быть представлена так, как показано на рис. 2 [2].

Результатом резкого изменения площади на уровне периферии является резкое замедление воздушного потока в области терминальных бронхиол. В проксимальных отделах есть конвекционный по-

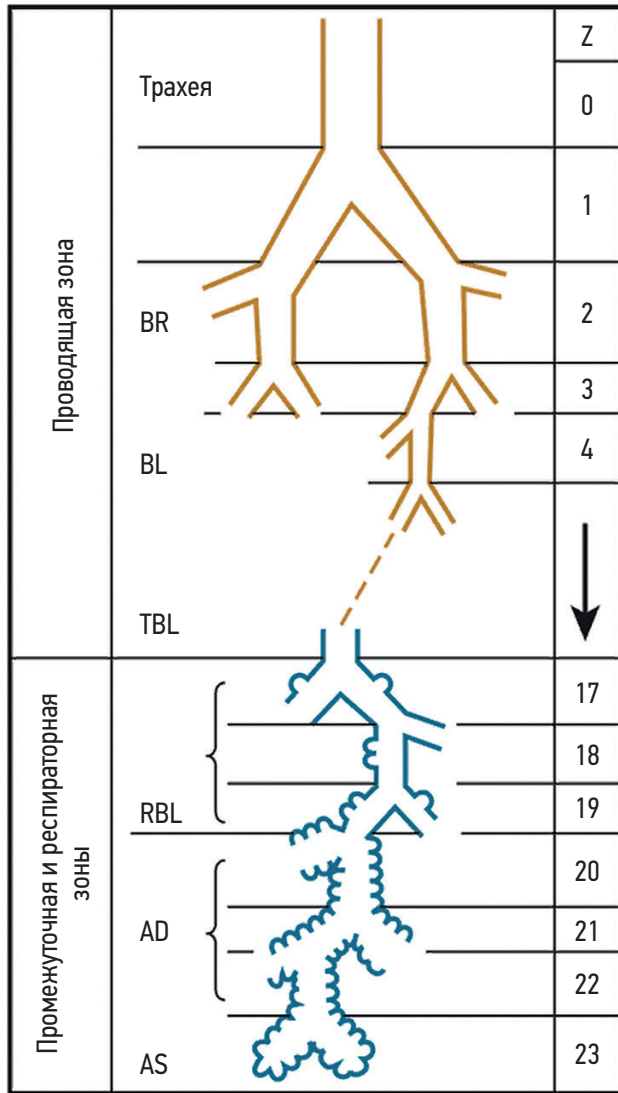


Рис. 1. Дыхательные пути человека в соответствии с моделью A (по Weibel E.R., 1963 [1])

Примечание: AD, AS – альвеолярные мешочки; BL – бронхиолы; BR – бронхи; RBL – респираторные бронхиолы; TBL – терминальные бронхиолы; Z – генерации дыхательных путей. RBL, AD и AS формируют промежуточную и респираторную зоны.

ток. По достижении этой точки линейная скорость продвижения газа резко снижается, и дальнейший газовый транспорт осуществляется путем молекулярной диффузии. На уровне альвеол диффузия в газовой фазе становится единственным механизмом движения газов. Этим объясняется тот факт, что частицы аэрозоля, поступающие в легкие, задерживаются на уровне терминальных бронхиол и в силу прекращения конвекционного потока и большой массы не могут продвигаться дальше путем диффузии. Потому область терминальных бронхиол является преимущественным местом оседания и патогенного воздействия поллютантов.

Легочные объемы и емкости

Газовый транспорт в легких зависит от степени и скорости изменения легочного объема. Вентиляционная функция легких необходима для обновления

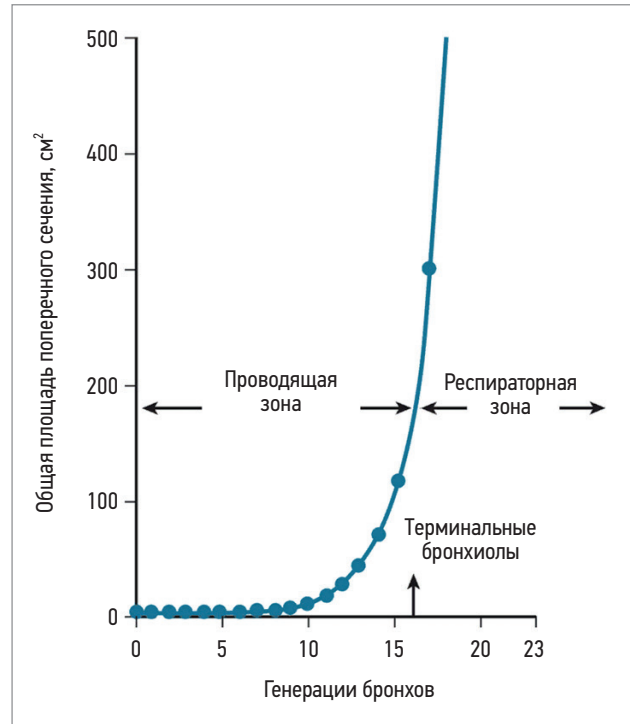


Рис. 2. Диаграмма, демонстрирующая резкое возрастание площади поперечного сечения дыхательных путей в респираторной зоне в соответствии с моделью Weibel E.R. (по West J.B., 2020 [2])

газового состава воздуха в альвеолах. Уровень легочной вентиляции определяется двумя характеристиками: глубиной дыхания, или дыхательным объемом (ДО, или VT в зарубежной специальной литературе), а также частотой дыхания (ЧД, или R). Для оценки вентиляции обычно используют показатель минутного объема дыхания (МОД, или VE) – количество воздуха, выдыхаемого легкими в течение 1 мин.

Для характеристики вентиляционной функции используются статические и динамические объемы. Под статическими объемами понимают характеристики легких, которые регистрируются в момент отсутствия воздушного потока. Термин объясняется тем, что скорость движения газа при оценке этих показателей не имеет значения. Общий объем, которого достигают легкие при максимальном вдохе, традиционно принято считать суммой 4 объемов. Этим газовым объемам присвоены названия, которые используются более 100 лет после внедрения спирометрии в клиническую практику. Они включают в себя остаточный объем (ОО, или RV), резервный объем выдоха (РО_{вд.}, или ERV), ДО и резервный объем вдоха (РО_{вд.}, или IRV). Сумму ≥ 2 этих стандартно обозначаемых объемов принято называть емкостью. Это еще одна характеристика, описывающая состояние легких при отсутствии потока. Традиционно выделяют 4 емкости: общую емкость легких (ОЕЛ, или TLC), функциональную остаточную емкость (ФОЕ, или FRC), емкость вдоха (Е_{вд.}, или IC) и жизненную емкость легких (ЖЕЛ, или VC). Ниже представлено более подробное описание каждого из этих терминов.

Один из самых распространенных методов оценки легочной функции – *спирометрия*, которая как раз и отражает процесс измерения некоторых перечисленных выше объемов и емкостей. Во время исследования испытуемый вдыхает и выдыхает, выполняя различные респираторные маневры. При этом регистрируются изменения объема газа. С помощью спирометрии можно измерить изменения легочного газового объема в пределах, достигаемых испытуемым произвольно.

ОЕЛ включает в себя весь объем воздуха, который находится в легких после достижения максимально глубокого вдоха. Другими словами, это общее количество газа, содержащегося в легких во время выполнения максимального инспираторного усилия.

Максимальный объем воздуха в легких и дыхательных путях (ОЕЛ) и другие объемы и емкости у здорового человека определяются целым рядом факторов, главными из которых являются:

- 1) рост, масса тела, возраст, расовая принадлежность, конституциональные и индивидуальные особенности человека и его респираторной системы;
- 2) эластические свойства легочной ткани и дыхательных путей;
- 3) сократительные характеристики диафрагмы и других дыхательных мышц.

Схематическое изображение статических легочных объемов и емкостей представлено на рис. 3.

Структура статических объемов и емкостей

При спокойном спонтанном дыхании с каждым дыхательным циклом человек вдыхает и выдыхает объем воздуха, который называется **дыхательным объемом** (ДО). Минутная вентиляция, являющаяся произведением ДО на частоту дыхания, определяется метаболическими потребностями субъекта и эффективностью газообмена. Необходимая минутная вентиляция достигается различными комбинациями частоты дыхания (ЧД) и ДО, что называется *дыхательным паттерном*, или *дыхательным стереотипом*. При измерении ДО не всегда удастся получить показатель, свойственный индивидууму в покое, так как на получение этого параметра оказывают влияние и спирометр, и короткое время исследования. ДО у взрослого здорового человека весьма вариабелен и может изменяться при нагрузке и перемене положения тела, а в состоянии покоя составляет около 500 мл. Как и другие параметры, составляющие структуру статических объемов (за исключением ОО), ДО измеряют спирометрическим методом путем расчета средней величины как минимум из четырех дыхательных циклов при спокойном стабильном дыхании.

Максимальный объем воздуха, который человек способен вдохнуть после спокойного вдоха, называется **резервным объемом вдоха** (РО_{вд.}). Этот показатель для человека среднего возраста и средних антропометрических данных составляет от 1,5 до 2 л.

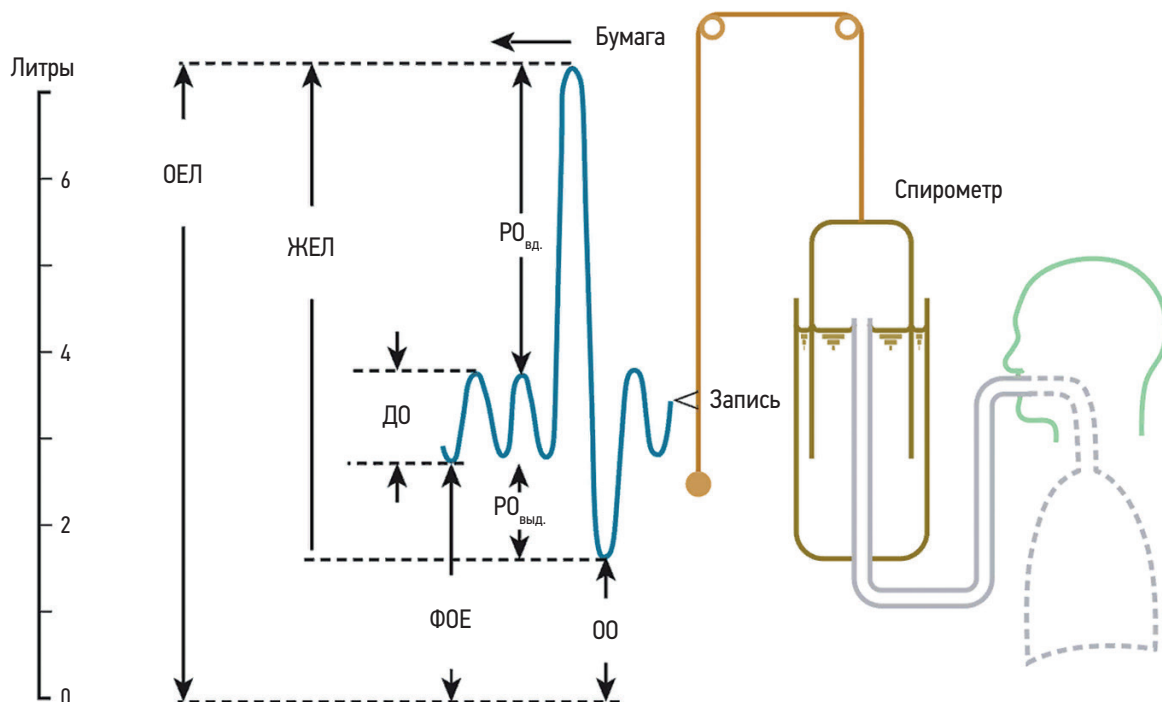


Рис. 3. Основные статические легочные объемы и емкости (по West J.B., 2020 [2])

Примечание: ОЕЛ – общая емкость легких; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; РО_{вд.} – резервный объем вдоха; ДО – дыхательный объем; РО_{выд.} – резервный объем выдоха; ФОЕ – функциональная остаточная емкость; ОО – остаточный объем.

Максимальный объем воздуха, который человек дополнительно может выдохнуть после окончания спокойного выдоха, называется **резервным объемом выдоха** ($PO_{\text{вдл}}$). Данный показатель подвержен сильному влиянию гравитационного фактора, поэтому в вертикальном положении оказывается выше, чем в горизонтальном, а также может уменьшаться при ожирении.

Остаточный объем (ОО) — это объем воздуха, который остается в легких после максимального выдоха и не может выдохнуться обследуемым ни при каких условиях. Другими словами, это объем газа, сохраняющийся в легких после максимального экспираторного усилия. В разных возрастных группах ОО определяется в большей степени комбинированным воздействием мышц выдоха (экспираторных) и внутренними механическими свойствами легких. С возрастом ОО увеличивается.

Жизненной емкостью легких (ЖЕЛ) называют объем, который вдыхается и выдыхается при выполнении максимальных инспираторных (вдох) и экспираторных (выдох) усилий. Другими словами, это разница между **общей емкостью легких (ОЕЛ)** и ОО. Измерение ЖЕЛ — один из наиболее простых и распространенных методов исследования. ЖЕЛ включает в себя дыхательный объем, $PO_{\text{вд}}$, $PO_{\text{вдл}}$. У лиц среднего возраста ЖЕЛ варьируется в пределах 3,0–5,0 л и более. В зависимости от методики измерения различают емкость вдоха ($E_{\text{вд}}$), когда после полного выдоха производится максимально глубокий вдох, и емкость выдоха ($E_{\text{вдл}}$), когда после полного вдоха выполняется максимальный выдох. $E_{\text{вд}}$ равна сумме ДО и $PO_{\text{вд}}$. У человека $E_{\text{вд}}$ составляет в среднем 2,0–2,5 л и не зависит от положения тела. **Функциональная остаточная емкость (ФОЕ)** — это объем воздуха в легких после спокойного выдоха. Иногда ФОЕ называют также *конечным экспираторным объемом*. При достижении ФОЕ внутренняя эластическая отдача легких уравнивается наружной эластической отдачей грудной клетки, вследствие чего создается отрицательное плевральное давление. У здоровых взрослых это происходит примерно на уровне 50% ОЕЛ и при плевральном давлении –5 см вод. ст. Для расчета ФОЕ следует суммировать $PO_{\text{вдл}}$ и ОО; этот показатель измеряется методами бодиплетизмографии или разведения газов. На величину ФОЕ существенно влияют уровень физической активности человека и положение тела в момент измерения. В горизонтальном положении тела ФОЕ меньше, чем в положении сидя или стоя, из-за высокого стояния купола диафрагмы. При нахождении тела в воде или при ожирении вследствие уменьшения общей растяжимости грудной клетки ФОЕ может снижаться.

ОЕЛ представляет собой объем воздуха в легких по окончании полного вдоха и рассчитывается двумя способами: 1) как сумма ОО и ЖЕЛ; 2) как сумма ФОЕ и $E_{\text{вд}}$. ОЕЛ может быть измерена

с помощью плетизмографии или методом газовой дилуции.

В клинической практике показатели статических легочных объемов и емкостей играют важную роль в оценке функции легких у здоровых лиц и диагностике легочных заболеваний. С целью определения данных параметров и емкостей обычно используются методы спирометрии, пневмотахометрии с интеграцией показателей и бодиплетизмографии. Статические легочные объемы могут снижаться при любых состояниях, ограничивающих расправление легких. Это могут быть заболевания, вызывающие уменьшение числа функционирующих альвеол (ателектаз, резекция, рубцовые изменения легких), поражения плевры, уменьшающие податливость легочной ткани, а также болезни грудной клетки, живота и нейромышечные заболевания.

Чтобы сопоставить результаты измерения легочных объемов и емкостей, необходимо соотносить полученные данные со следующими стандартными условиями: температура тела –37 °С, давление – 101 кПа, относительная влажность – 100%. Это стандартное состояние обозначается аббревиатурой ВТРС, от англ. *Body, Temperature, Pressure, Saturated* — стандартные условия температуры тела, давления, относительной влажности (методика коррекции измеряемых объемов и потоков с помощью учета остывания выдыхаемого воздуха и изменения его влажности).

Общая и альвеолярная вентиляция

Легкое состоит из большого количества альвеолярных единиц разного размера и формы. Альвеолярную единицу можно схематически представить как сферическую структуру, содержащую газ (альвеолярный объем – VA) и соединяющуюся с окружающим воздухом трубкой (объем мертвого пространства – VD). Альвеолярный объем изменяется под влиянием внешних факторов. Газообмен между кровью и вдыхаемым воздухом происходит именно в альвеолярном пространстве (альвеолярные протоки, альвеолярные мешочки и собственно альвеолы). В мертвом пространстве газообмен отсутствует. Объем легких (VL) определяется как сумма этих двух объемов – VA и VD. Во время спонтанного дыхания объем легких варьируется с изменением ДО (VT), который может быть измерен при вдохе и выдохе.

Поскольку не весь воздух, вдыхаемый в легкие и выдыхаемый из них, участвует в газообмене, то альвеолярная вентиляция всегда меньше общей вентиляции. Часть общей минутной вентиляции не достигает альвеол, а поступает только в дыхательные пути (анатомическое мертвое пространство), где не происходит газообмена [3]. Часть воздуха поступает в альвеолы, которые не перфузируются или перфузируются на уровне, недостаточном для газообмена (альвеолярное мертвое пространство). Сумма этих двух пространств называется *физиологическим*

или функциональным мертвым пространством. С показателями VE и альвеолярной вентиляции (VA) оно связано следующим уравнением:

$$\frac{VD}{VE} = \frac{VD}{VT} = \frac{1 - VA}{VE}$$

Отношение объема мертвого пространства к дыхательному объему редко составляет $< 0,3$.

Неравномерность вентиляции

Газообмен наиболее эффективен, если альвеолярная вентиляция и капиллярная перфузия распределены равномерно по отношению друг к другу [4]. Однако альвеолы не всегда вентилируются равномерно даже в здоровом легком. В норме вентиляция обычно осуществляется преимущественно в верхних отделах легких, в то время как перфузия — преимущественно в нижних. Таким образом, незначительная степень вентиляционно-перфузионной неравномерности (ВПН) может быть зарегистрирована у здорового человека на уровне моря. Вентиляционно-перфузионное распределение становится более равномерным при нагрузке.

Объяснение топографической неравномерности вентиляции представлено на рис. 4А [2]. Было показано, что внутриплевральное давление в меньшей степени отрицательно на уровне нижних отделов легких, чем верхних. Это объясняется гравитационным фактором (т. е. весом самого легкого). Следствием является то, что объем альвеол в покое меньше, как видно по кривой «давление—объем», а изменения объема для данного внутриплевального давления выше, так как альвеолы функционируют в пределах более крутого участка кривой «давление—объем».

Поэтому вентиляция (изменение объема по отношению к объему в покое) выше в нижних отделах, чем в верхних. Хотя, если здоровый человек выполнит небольшой вдох от уровня ОО, отмечается другая картина в распределении вентиляции. В этом случае вентилироваться будут преимущественно верхние отделы легких, так как генерируется меньшее внутриплевральное отрицательное давление, а на уровне нижних отделов оно практически достигает атмосферного (рис. 4Б).

При таком небольшом давлении базальные отделы не будут растягиваться и вентилироваться, а газ будет поступать только в верхние отделы. Таким образом, и топографическая неравномерность вентиляции, и региональные различия внутриплевального давления в значительной степени объясняются деформацией легкого вследствие гравитационного фактора [5].

Не существует простых критериев для оценки неравномерности распределения вентиляции к кровотоку. Повышение соотношения объема мертвого пространства к дыхательному объему (VD/VT) или повышенная разница парциального напряжения кислорода (O_2) в артериях и альвеолах ($A-aDO_2$) являются неспецифическими критериями неравномерности распределения газообмена, однако эти изменения могут быть вызваны и другими причинами (снижение дыхательного объема, повышенное анатомическое мертвое пространство) [6].

Наиболее важными особенностями альвеолярной вентиляции являются [7–9]:

- интенсивность обновления газового состава, определяемая соотношением альвеолярного объема и альвеолярной вентиляции;

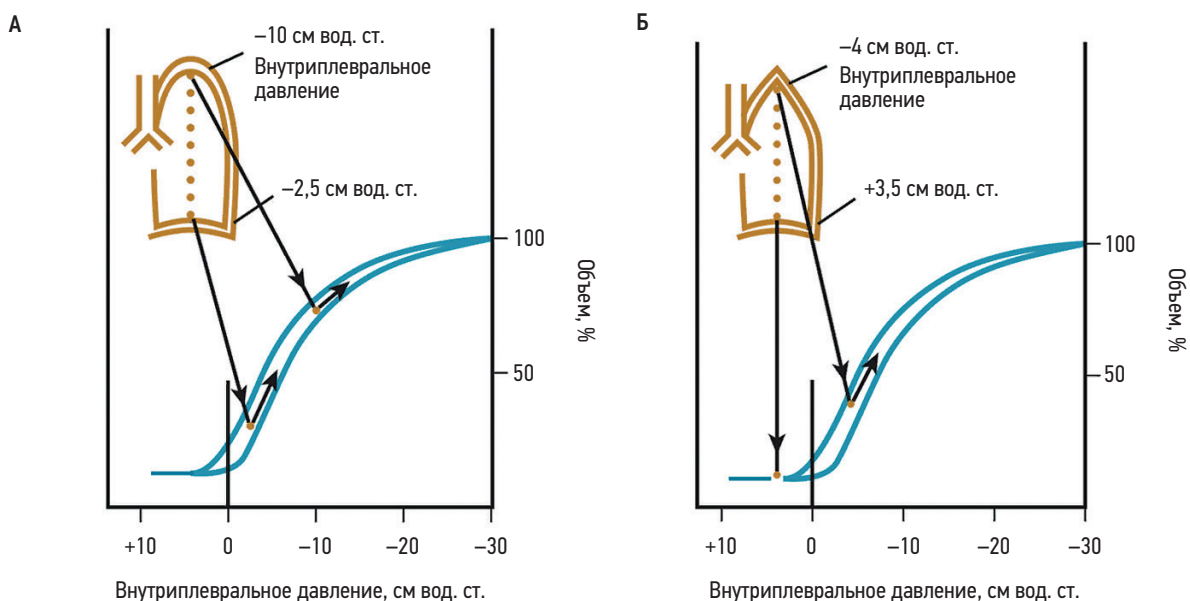


Рис. 4. Топографическая неравномерность вентиляции в легком: А — вдох на уровне функциональной остаточной емкости; Б — при низких легочных объемах (по West J.B., 2020 [2])

- изменения альвеолярного объема, которые могут быть связаны с увеличением или уменьшением размеров вентилируемых альвеол либо изменением количества альвеол, вовлеченных в вентиляцию;
- межальвеолярная «неравномерность» распределения респираторных газов, которая приводит к «параллельной неравномерности»;
- внутриальвеолярная «неравномерность» распределения респираторных газов (стратификация), которая приводит к «последовательной неравномерности»;
- различия внутрилегочных характеристик сопротивления и эластичности, приводящие к асинхронности альвеолярной вентиляции.

Поток газов внутрь альвеол и наружу определяется механическими характеристиками легких и дыхательных путей, а также силами (или давлениями), воздействующими на них. Механические характеристики определяются, главным образом, сопротивлением дыхательных путей потоку воздуха и эластическими свойствами легочной паренхимы, которые, в свою очередь, обусловлены [10–12]:

- соотношением разницы ротового и альвеолярного давления и вызванного этим перепадом ротового потока;
- эластичностью легких, измеренной с помощью комплаенса (растяжимости – CL), равняющегося отношению изменения легочного объема к соответствующему изменению транспульмонального давления.

Хотя существенные изменения размеров альвеол могут произойти за очень короткий интервал времени (диаметр может измениться в 1,5 раза в течение 1 с), линейная скорость потока воздуха внутри альвеол очень мала.

Размеры альвеолярного пространства таковы, что смешивание газа в альвеолярной единице происходит практически мгновенно как при нагрузке, так и в покое как следствие дыхательных движений, кровотока и движения молекул (диффузии). В норме региональные различия в размерах альвеол сравнительно малы. Изменения объема альвеолы в 3 раза вызывают изменение ее радиуса в 1,5 раза. При эмфиземе же альвеолы могут увеличиваться в объеме до 10 раз [13–15].

Соотношение вентиляции и объема альвеол (т. е. степени вовлеченности альвеол в вентиляционный процесс) зависит от степени воздушности легочной ткани и дыхательной фазы (вдох или выдох), а также от других факторов. Хорошо известен парадокс, когда при ухудшении легочной функции степень неравномерности распределения вентиляции снижается как результат полного функционального выключения плохо вентилируемых альвеол [16].

Неравномерность альвеолярной вентиляции обусловлена и гравитационным фактором – разницей транспульмонального давления в верхних и нижних отделах грудной клетки (апико-базальным гради-

ентом). В вертикальном положении в нижних отделах это давление выше примерно на 8 см вод. ст. (0,8 кПа). Апико-базальный градиент всегда присутствует, независимо от степени воздухонаполненности легких, и, в свою очередь, определяет наполнение воздухом альвеол в разных отделах легких [17].

В норме вдыхаемый газ смешивается практически мгновенно с альвеолярным газом. Состав газа в альвеолах практически гомогенен в любой респираторной фазе и в любой момент вентиляции. На скорость внутриальвеолярного смешивания влияют следующие факторы [18–21]:

- Размеры альвеолярного пространства определяют дистанцию, покрываемую диффузией. Линейная скорость движения вдыхаемого газа в альвеолярном пространстве существенно замедляется, поскольку на уровне ацинуса общая площадь поперечного сечения очень велика. Поэтому здесь смешивание альвеолярного газа происходит путем молекулярной диффузии.
- Сосудистая пульсация системного и легочного кровообращения стимулирует внутриальвеолярное смешивание и поток газа в бронхиолах.
- Межальвеолярные и бронхиолоальвеолярные коллатерали способствуют коллатеральной вентиляции, а также межальвеолярному и внутриальвеолярному смешиванию газов.

Любое повышение альвеолярного транспорта O_2 и углекислого газа (CO_2), например при физической нагрузке, сопровождается повышением градиентов концентрации газов, которые способствуют возрастанию альвеолярной стратификации. Нагрузка стимулирует альвеолярное смешивание путем повышения потока вдыхаемого воздуха и возрастания кровотока [22]. Из патологических состояний наиболее частой причиной возникновения внутриальвеолярной стратификации является аномальное увеличение размеров альвеол вследствие перерастяжения и/или разрушения структуры легочной ткани [23]. Это происходит при эмфиземе легких, когда механического продвижения и скорости диффузии становится недостаточно для преодоления альвеолярной дистанции без существенного концентрационного градиента. Альвеолярная стратификация затрудняет газообмен и формирует дополнительное препятствие диффузии между газовой фазой и кровью. Это повышает альвеолярно-капиллярный градиент давления для O_2 и CO_2 [24].

Феномен коллатеральной вентиляции, впервые описанный *C.M. Van Allen* в 1931 г. [25], очень важен для оптимального функционирования легких, особенно когда мелкие дыхательные пути поражены вследствие болезни бронхов. Функция альвеол при окклюзии дыхательных путей в этом случае поддерживается с помощью коллатеральной вентиляции. Существует 3 типа коллатеральных соединений:

- *Интеральвеолярные* соединения (или поры Кона). Каждая альвеола в норме имеет около 50 интеральвеолярных соединений диаметром от 3 до

13 мкм. Эти поры с возрастом увеличиваются в размере, а также при патологических состояниях, таких как бронхит и эмфизема.

- *Бронхоальвеолярные* соединения (или каналы Ламберта), которые присутствуют в норме у детей и взрослых и иногда достигают диаметра 30 мкм.
- *Межбронхиолярные* соединения (каналы Мартина), которые не встречаются у здорового человека, но появляются при некоторых заболеваниях, поражающих дыхательные пути и легочную паренхиму.

Гравитация также воздействует на легочный кровоток. Региональная перфузия единицы легочного объема возрастает по направлению от верхушек к базальным отделам легких в большей степени, чем это происходит с вентиляцией. Поэтому в норме вентиляционно-перфузионное отношение (ВПО) – V_a/Q_c снижается от верхушек к нижним отделам. На ВПО оказывает влияние ряд факторов [26, 27]:

- положение тела (в горизонтальном положении отсутствует разница между перфузией верхних и нижних отделов, появляется вентиляционно-перфузионный градиент между передними и задними отделами);
- возраст (распределение региональной перфузии становится более равномерным с возрастом – как результат изменения механических свойств легочной ткани);
- растяжение легких (чем сильнее растянута легочная ткань, тем больше разница между апикальной и базальной региональной перфузией).

Однако не вся кровь, перфузирующая легкие, участвует в газообмене. В норме небольшая порция крови может перфузировать невентилируемые альвеолы, и происходит так называемое шунтирование. При различных патологических состояниях шунт может нарастать и воздействовать на газообмен. Нарушение газового состава крови часто является результатом аномального ВПО. У здорового человека V_a/Q_c может варьировать от нуля (*циркуляторный шунт*) до бесконечности (*вентиляция мертвого пространства*). Однако в большей части легочной паренхимы этот показатель составляет примерно 0,8. Экстремальные значения регистрируются только на небольших участках легочной ткани. Состав альвеолярного воздуха влияет на кровоток в легочных капиллярах. При низком содержании O_2 (гипоксии), а также при понижении концентрации CO_2 (гипокапнии) в альвеолярном воздухе отмечаются повышение тонуса гладкой мускулатуры легочных сосудов и их констрикция с возрастанием сосудистого сопротивления.

Минутная вентиляция, или минутный объем дыхания (VE, или МОД), – это общее количество воздуха, которое проходит через легкие в течение 1 мин и определяется так:

$$VE = VT \times R.$$

Максимальная вентиляция легких (МВЛ) – это объем воздуха, который легкие перекачивают за 1 мин при выполнении максимальных по частоте и глубине дыхательных движений. Это величина чаще всего имеет теоретическое значение, так как из-за наступающей гипокапнии невозможно поддерживать максимально возможный физический уровень вентиляции в течение 1 мин даже при максимальной физической нагрузке. Поэтому для косвенной оценки данного параметра используется показатель максимальной произвольной вентиляции легких (МПВЛ). Он измеряется при выполнении стандартного 12-секундного маневра с ЧД 60 мин^{-1} и максимальными по амплитуде дыхательными движениями.

Легочное кровообращение

Основные составляющие легочного газообмена – вентиляция и перфузия. Исследованию вентиляционной способности легких у больных, страдающих заболеваниями легких, уделяется особое внимание, тогда как легочное кровообращение оценивается недостаточно полно из-за отсутствия неинвазивных методов, позволяющих изучить гемодинамику в легких.

Давление в системе легочной артерии

По сравнению с большим кругом кровообращения давление в легочной артерии (ЛА) очень низкое: систолическое – 25 мм рт. ст., диастолическое – 8 мм рт. ст. при нормальных условиях. Среднее давление в ЛА составляет 15 мм рт. ст., что примерно в 6 раз меньше среднего показателя в большом круге кровообращения. Поскольку давление в ЛА такое низкое, то в перераспределении кровотока внутри легкого большую роль играет гидростатическое давление. Высота легкого у взрослого человека – около 30 см, поэтому гидростатическая разница в давлении между верхушкой органа и его основанием равна 30 см крови, что эквивалентно 23 мм рт. ст., т. е. отмечается существенная разница в давлении в капиллярах на разных уровнях легкого [28].

Для изучения перераспределения давления в легочных капиллярах использовались как прямое измерение гидростатического давления в капиллярах, так и косвенные методы исследования (например, измерение давления пропотевшей жидкости на плевральной поверхности изолированного легкого). Исследования показали, что давление в легочных капиллярах приблизительно в 2 раза ниже, чем в ЛА, и в 2 раза выше, чем в легочной вене [29]. Вероятно, перераспределение давления в легочных капиллярах происходит таким образом, чтобы как можно больший объем крови соприкоснулся с альвеолярным газом при минимальной нагрузке на правые отделы сердца.

Давление в ЛА сильно варьируется от систолы к диастоле (как указано выше, 25 и 8 мм рт. ст. соответственно), что позволяет обеспечить хороший кровоток в легочных капиллярах.

В настоящее время выделяют два типа легочных капилляров, расположенных в альвеолярной стенке: альвеолярные и экстраальвеолярные [30]. Давление в альвеолярных легочных капиллярах приблизительно равно давлению в альвеолах и зависит от фазы вдоха и выдоха. На вдохе, когда легкое расширено, давление в капиллярах такого типа становится на несколько сантиметров ниже альвеолярного из-за ПН внутри альвеол, и, наоборот, на выдохе давление в капиллярах близко к альвеолярному. Давление в экстраальвеолярных капиллярах не связано с давлением в альвеолах, но зависит от фаз вдоха и выдоха. Диаметр этих капилляров определяется радиальной тягой окружающих альвеолярных стенок, поэтому на вдохе, когда легкое увеличивается в объеме, диаметр этих капилляров повышается, а на выдохе — уменьшается из-за наличия эластической ткани в межальвеолярных перегородках.

Сосудистое сопротивление в системе легочной артерии

Сопротивление сосудов в системе ЛА определяется следующим образом:

$$\frac{\text{артериальное легочное сопротивление} - \text{венозное легочное сопротивление}}{\text{скорость потока в ЛА}}$$

В нормальных условиях сосудистое сопротивление в легких составляет 5 л/мин. Поток крови определяется артериовенозной разницей давлений приблизительно в 10 мм рт. ст. До настоящего времени механизмы регуляции сосудистого сопротивления изучены недостаточно полно, хотя известно, что при повышении артериального или венозного давления в малом круге кровообращения происходит снижение сосудистого сопротивления. Такая реакция необходима прежде всего для того, чтобы снизить нагрузку на правые отделы сердца. Показано, что при физической нагрузке, когда происходит повышение артериального и венозного давления, сосудистое сопротивление падает [31, 32].

Известны два механизма регуляции легочного сосудистого сопротивления: 1) открытие ранее закрытых капилляров (рекуррентные капилляры); 2) увеличение диаметра капилляров. В экспериментах на животных было показано, что повышение давления в ЛА от 0 до 15 см вод. ст. вдвое увеличивало число капилляров, открытых на 1 мм длины альвеолярной, а при повышении давления на 50 см вод. ст. средний диаметр капилляров увеличивался приблизительно с 3,5 до 7,0 мкм [31].

Предполагают, что открытие ранее закрытых капилляров основано на свойствах плотной сети многочисленных связанных капиллярных сегментов. Для каждого капиллярного сегмента предопределено свое критическое давление, при котором происходит его открытие. Увеличение диаметра капилляров, оче-

видно, связано с выпиранием капиллярной стенки из-за повышения внутрикапиллярного давления. За счет раскрытия рекуррентных микрососудов и расширения капилляров увеличиваются площадь микроваскулярного русла и время контакта крови с альвеолярным газом, что, в свою очередь, облегчает газообмен [31, 33].

Важную роль в регуляции сосудистого сопротивления играет объем легкого. При увеличении легочного объема сосудистое сопротивление сначала падает, а затем повышается. В норме при ФОЕ легкого сосудистое сопротивление минимально. Повышение легочного сосудистого сопротивления при уменьшении объема легкого связано с уменьшением диаметра экстраальвеолярных капилляров, так как диаметр этих сосудов поддерживается радиальной тягой окружающей паренхимы, поэтому наименьшим диаметр этих капилляров будет при коллапсе легкого. Кроме того, при уменьшении легочного объема сосудистое сопротивление чрезвычайно чувствительно к вазоконстрикторным веществам типа серотонина, которые вызывают сокращение гладкой мускулатуры стенки сосудов [31, 32].

В нижних отделах легкого на сосудистое сопротивление также влияет извилистый ход микрососудов. В верхних отделах легкого повышение сосудистого сопротивления, вероятно, вызвано поперечными сужениями капилляров [31].

Многие биологически активные вещества воздействуют на сосудистое сопротивление. Так, серотонин, гистамин и норэпинефрин вызывают сокращение гладкой мускулатуры стенки легочных сосудов, поэтому сосудистое сопротивление повышается, а ацетилхолин и изопроterenол расслабляют сосуды, и сопротивление падает [34].

Распределение легочного кровотока

Кровоток в здоровом легком распределяется неравномерно [35–37]. У человека в вертикальном положении скорость кровотока линейно снижается к верхушке легкого. В горизонтальном положении скорость кровотока в верхушке легкого и в его основании будет приблизительно одинаковой, однако можно обнаружить различия в кровотоке между соседними отделами легкого, расположенными выше и ниже исследуемых участков. При физической нагрузке в вертикальном положении различия в кровоснабжении верхних и нижних отделов легкого сглаживаются.

Существует модель распределения легочного кровотока (рис. 5), в которой легкое делится на три зоны, согласно относительным величинам систолического давления в ЛА, альвеолярного и венозного давления [36].

Зона 1 — та область легкого, где альвеолярное давление превышает давление в ЛА. Исследования на изолированных легких показали, что на этом участке нет кровотока, так как капилляры закрыты из-за высокого давления извне. *Зона 2* — часть

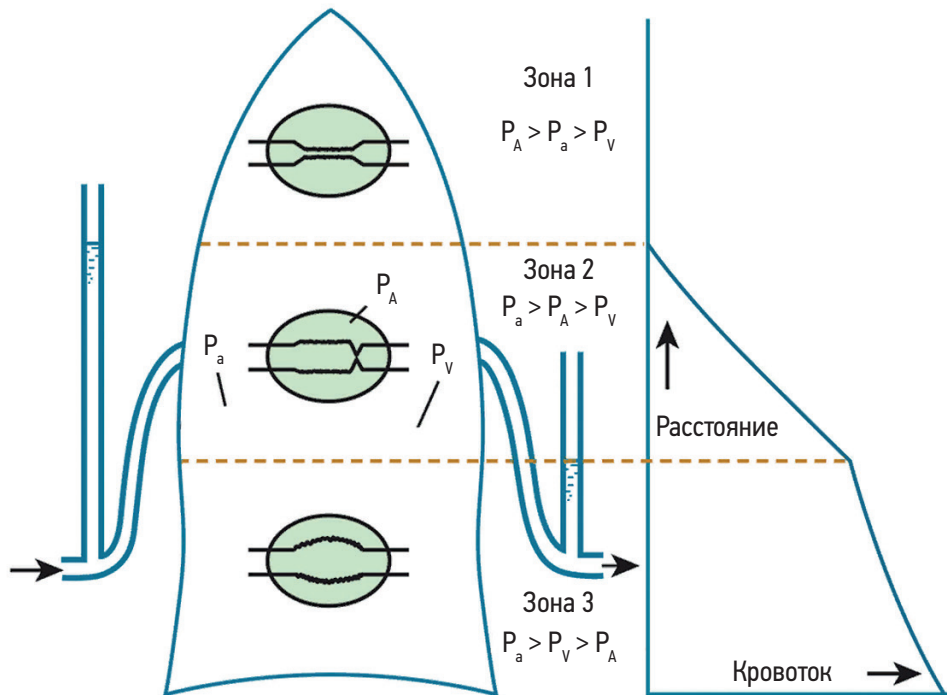


Рис. 5. Трехзональная модель распределения легочного кровотока (по West J.B., 1965 [36])

Примечание: P_a – давление в легочной артерии; P_A – альвеолярное давление; P_v – венозное давление [36].

легкого, в которой систолическое давление в ЛА превышает альвеолярное, но альвеолярное давление при этом больше венозного. Здесь поток крови в основном определяется разницей между давлением в ЛА и альвеолярным давлением, а не артериовенозной разницей. Увеличение скорости кровотока ниже зоны 2 можно объяснить гидростатическим повышением легочного артериального давления (АД) при том, что альвеолярное давление остается постоянным. Таким образом давление, определяющее поток крови, линейно увеличивается с расстоянием. *Зона 3* – область легкого, в которой венозное давление превышает альвеолярное.

Трехзональная модель проста и удобна для того, чтобы объяснить принцип распределения легочного кровотока. Однако есть и другие факторы, влияющие на распределение кровотока в здоровом легком, например объем данного органа. Замечено, что в самой нижней части легкого существует область пониженного кровоснабжения – так называемая *зона 4*, которая уменьшается на вдохе и увеличивается на выдохе. Таким образом, происходит перераспределение кровотока: в области верхушки он становится выше, чем в основании. Кроме того, вклад вносят и экстраальвеолярные капилляры, диаметр которых зависит от фазы вдоха и выдоха. Известно, что в вертикальном положении альвеолы, расположенные в основании легкого, находятся в спавшемся состоянии под воздействием веса органа, так что в данной области экстраальвеолярные капилляры очень узкие. Это ведет к повышению сосудистого сопротивления, а значит, и к снижению кровотока.

Влияние экстраальвеолярных капилляров на перераспределение кровотока возрастает при введении вазоконстрикторных веществ (например, серотонина) или вазодилаторов (например, изопротеренола). Кроме того, повышение сосудистого сопротивления может быть вызвано межлунным отеком легкого, когда жидкость создает «манжету» вокруг капилляра, что повышает легочное сосудистое сопротивление.

Учитывая сказанное выше, одним из основных факторов, влияющих на распределение кровотока в легком, является гравитация, однако участвуют и негравитационные факторы [27, 38]. В условиях эксперимента на изолированном легком собаки было показано, что кровоснабжение в дорсокаудальном отделе выше, чем в вентральном, кроме того, существуют различия в кровоснабжении центральной части легкого и его периферии [39].

Распределение легочного кровотока изменяется при заболеваниях легких и некоторых заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Кровоснабжение нарушается в месте формирования фиброзных изменений или кист легкого [40]. При тромбоэмболии мелких ветвей ЛА также возникает местное нарушение кровоснабжения. Снижение кровотока в отдельной области легкого при сохраненной вентиляции этого участка служит хорошим диагностическим критерием тромбоэмболии ветвей ЛА [41]. Объемные образования легкого (например, карцинома) могут уменьшать регионарную перфузию [42]. Сдавление основной ЛА извне даже небольшим по размерам образованием может приводить к нарушению кро-

воснабжения одного из легких. При хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и бронхиальной астме (БА) также усиливается неравномерность перфузии [43, 44]. Даже при хорошо контролируемой БА у некоторых пациентов отмечается ухудшение кровоснабжения отдельных участков легких.

При повышении давления в ЛА или при наличии врожденных пороков сердца, когда возникает сброс крови из левых отделов сердца в правые, неоднородность распределения кровотока снижается, и, наоборот, при снижении давления в ЛА, например при врожденном пороке сердца — тетраде Фалло, отмечается усиление неоднородности перфузии (верхушки легкого снабжаются кровью хуже оснований) [45, 46]. При повышении венозного легочного давления, например при митральном стенозе, неоднородность кровоснабжения вначале уменьшается, но по мере прогрессирования заболевания неоднородность перфузии усиливается, что приводит к повышению кровоснабжения верхушек легкого и снижению — оснований. Механизм этих изменений не вполне понятен, однако считается, что из-за периваскулярного отека повышается сопротивление экстраальвеолярных капилляров, что, в свою очередь, ведет к еще большей неравномерности перфузии.

Влияние внешних факторов на легочную микроциркуляцию

Гидростатический градиент давления относится к пассивным регуляторам давления в сосудах малого круга кровообращения. В стенках легочных сосудов — небольшое количество гладкой мускулатуры, поэтому внешние факторы, влияющие на ее тонус, в нормальных условиях не вызывают значительных колебаний давления в системе ЛА. Однако при некоторых состояниях, когда создаются предпосылки для увеличения количества гладкой мускулатуры в сосудистых стенках (например, в эмбриональном периоде, в условиях высокогорья или при длительной легочной гипертензии — ЛГ), внешние факторы могут оказать значительное влияние на давление.

Одним из факторов, оказывающим вазоконстрикторное действие, является гипоксия [46, 47]. В области с альвеолярной гиповентиляцией происходит сокращение гладкой мускулатуры в стенках легочных капилляров, что приводит к повышению давления в этом участке. Точный механизм такого ответа на гипоксию пока не известен, однако в экспериментах на изолированном легком показано, что он не связан с центральными механизмами регуляции [48].

Гипоксия как вазоконстрикторный фактор сказывается на перераспределении ВПО в легком. В местах с гиповентиляцией уровень перфузии снижается, а в хорошо вентилируемых участках повышается, что помогает поддерживать напряжение O_2 в артериальной крови. Замечено, что у некоторых пациентов с БА при ингаляции бронходилататоров происходит падение парциального давления O_2 (PO_2), что, вероятно, свя-

зано с повышением кровотока в местах с гиповентиляцией. У пациентов с тяжелой ХОБЛ возрастает давление в ЛА, причем степень ЛГ увеличивается после перенесенного обострения заболевания. Длительная кислородотерапия (ДКТ) снижает степень ЛГ, что позволяет улучшить прогноз течения заболевания у таких пациентов. Вероятно, вдыхание O_2 обеспечивает постепенное расслабление гладкой мускулатуры сосудистой стенки, и в результате давление падает.

Известно, что у людей, проживающих в условиях высокогорья, давление в ЛА выше нормы. При интенсивной физической нагрузке также растет давление в малом круге кровообращения [49]. Показано, что если ингалировать 100% O_2 не менее 2 нед. здоровым людям, длительное время находившимся в условиях гипоксии, то немедленного снижения давления в ЛА не происходит. Возможно, это связано со структурной перестройкой легочных сосудов.

В настоящее время известны многие пептиды и другие вазоактивные вещества, способные влиять на тонус гладкой мускулатуры сосудистой стенки [50]. К ним относятся: ангиотензин II, брадикинин, вазопрессин, натрийуретический пептид, эндотелин, соматостатин, продукты циклооксигеназного и липоксигеназного цикла арахидоновой кислоты. В зависимости от концентрации эти вещества оказывают либо вазоконстрикторное, либо вазодилатационное действие.

Вентиляция и перфузия являются основными механизмами, ответственными за выполнение главной функции легких — газообмена. Легочная перфузия осуществляется так, чтобы обеспечить достаточный приток крови к хорошо вентилируемым альвеолам. Анатомическое строение сосудов легкого, распределение легочного кровотока, регулирующие и приспособительные механизмы контроля легочного кровообращения направлены на то, чтобы поддержать нормальное соотношение вентиляции и перфузии и обеспечить адекватное содержание O_2 в крови в различных условиях.

Газообмен

Основная функция легких — газообмен, позволяющий O_2 поступать из окружающей среды в кровь, а CO_2 — выводиться из организма. Газы перемещаются между кровотоком и воздухом за счет пассивной диффузии из областей с высоким парциальным давлением в области с низким. Барьер между газом и кровью (альвеолярно-капиллярная мембрана) очень тонок (около 0,3 мкм), однако имеет большую суммарную площадь (50–100 м²) [51]. В соответствии с законом Фика объем газа, пересекающего мембрану, прямо пропорционален ее площади и обратно пропорционален толщине [52]. В связи с этим альвеолярно-капиллярная мембрана может считаться идеальной для осуществления газообменной функции.

Очень важным положением для понимания газообмена является парциальное давление. Парци-

альное давление (P) любого газа – произведение концентрации на общее давление. Парциальное давление увлажненного вдыхаемого воздуха составляет $20,9 / 100 \times 713 = 149$ мм рт. ст. Когда воздух поступает в верхние дыхательные пути, он согревается и увлажняется водяными парами. Парциальное давление водяного пара при 37°C – 47 мм рт. ст. В этих условиях общее давление сухой газовой смеси составляет $760 - 47 = 713$ мм рт. ст. Таким образом, PO_2 увлажненного вдыхаемого воздуха будет равняться $20,9 / 100 \times 713 = 149$ мм рт. ст. В целом соотношение между P и фракционной концентрацией (F) в том случае, если водные пары присутствуют, описывается уравнением [53]:

$$P_x = F(P_b - P_{H_2O}),$$

где P_b – барометрическое давление, а X – частицы газа.

На рис. 6 показан кислородный каскад: начиная с воздуха, который поступает в легкие, и заканчивая митохондриями, где O_2 утилизируется [54]. Сплошная линия обозначает идеальную ситуацию, которая не имеет места в реальной жизни, однако здесь представлена в целях дискуссии. Важная ступень в этом каскаде – падение PO_2 с 150 до 100 мм рт. ст. по пути к альвеолам. Причина в том, что в альвеолах P газа обусловлено двумя факторами: доставкой O_2 за счет альвеолярной вентиляции и его удалением за счет захвата легочным кровотоком.

Можно возразить, что процесс вентиляции не постоянен, а капиллярный поток носит пульсовый характер. Однако легочный объем на уровне функциональной емкости легких достаточно велик, чтобы ослабить эти колебания. В результате альвеолярная

PO_2 колеблется в пределах 3–4 мм рт. ст. с каждым дыхательным циклом и значительно меньше – с каждым сердечным циклом. Таким образом, и альвеолярная вентиляция, и капиллярный кровоток могут считаться постоянными стабильными процессами с точки зрения газообмена.

В идеальном легком (рис. 6) вытекающая легочная венозная кровь, которая становится артериальной кровью системного кровотока, будет иметь то же PO_2 , что и альвеолярный газ, а именно 100 мм рт. ст. Это очень близко к тому, что происходит в здоровом легком. Однако, когда артериальная кровь достигает периферических тканей, отмечается существенное падение PO_2 на пути к митохондриям. Движение O_2 в периферических тканях осуществляется за счет пассивной диффузии, и митохондриальное PO_2 , естественно, имеет более низкие значения, чем в артериальной или смешанной венозной крови. На самом деле PO_2 в митохондриях может существенно варьировать в пределах организма, так как зависит от типа ткани и уровня потребляемого ею O_2 . Тем не менее необходимо всегда учитывать, что митохондрии являются основной конечной целью всей системы транспорта O_2 и любое падение PO_2 , вызванное, например, недостаточностью газообмена, неизбежно приведет к снижению тканевого PO_2 .

Для CO_2 характерен обратный процесс. Углекислый газ практически отсутствует во вдыхаемом воздухе, а уровень альвеолярного PCO_2 составляет около 40 мм рт. ст. В норме значения артериального и альвеолярного PCO_2 приблизительно одинаковы, в то время как PCO_2 смешанной венозной крови колеблется в пределах 45–47 мм рт. ст. По всей видимости, PCO_2 тканей достаточно вариабельно и зависит, например, от состояния метаболизма. Тем не менее

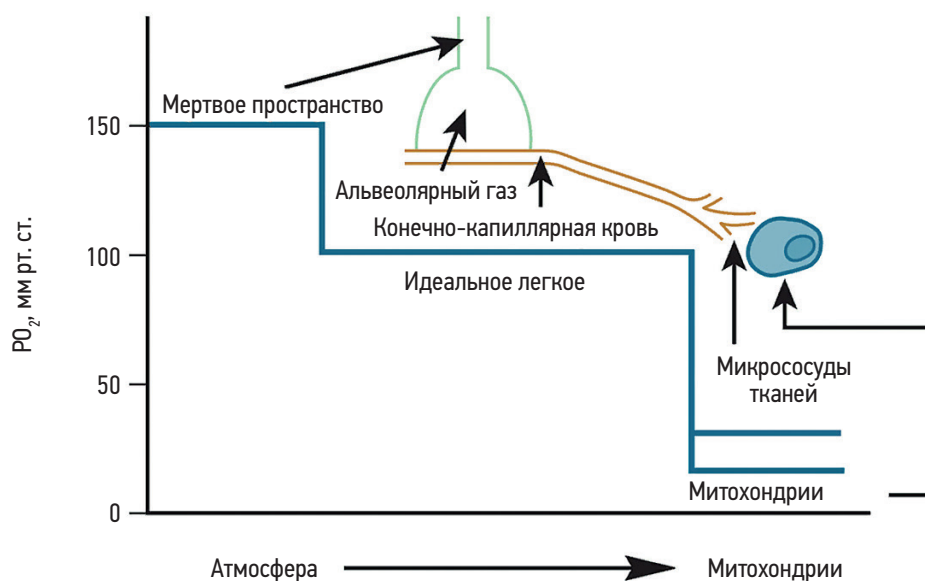


Рис. 6. Изменение парциального напряжения кислорода от воздуха до тканей (по West J.B., 2020 [2])

Примечание: PO_2 – парциальное напряжение кислорода; сплошная линия – гипотетически идеальная ситуация; пунктир – гиповентиляция.

любое проявление неэффективности легких в отношении выведения CO_2 приводит к повышению PCO_2 в тканях.

К нарушению легочного газообмена могут приводить 4 процесса: гиповентиляция, диффузионное ограничение, шунт и ВПН.

Гиповентиляция

Гиповентиляция как термин используется для обозначения тех состояний, когда альвеолярная вентиляция находится на аномально низком уровне по отношению к потреблению O_2 и продукции CO_2 . Под альвеолярной вентиляцией понимают объем газа, поступающего в альвеолы (т. е. за исключением вентиляции мертвого пространства). Гиповентиляция всегда приводит к артериальной гипоксемии (за исключением случаев, когда пациент дышит обогащенной кислородной смесью) и повышению артериального PCO_2 .

Среди причин гиповентиляции – угнетение дыхательного центра различными препаратами (производные морфина, барбитураты), аномалии проводящих путей спинного мозга, поражение клеток передних рогов спинного мозга (полиомиелит), поражение иннервации респираторных мышц (синдром Гийена–Барре), заболевания нейромышечного узла (миастения); поражение собственно респираторных мышц (прогрессирующая мышечная дистрофия), аномалии и травмы грудной клетки, обструкция верхних дыхательных путей, ожирение и др. [55].

Можно заметить, что при всех этих состояниях сами легкие находятся в норме. Эти причины необходимо отделить от ситуаций, когда накопление CO_2 связано с хроническим легочным заболеванием. В этом случае основным фактором, приводящим к повышению PCO_2 , является ВПН, служащая причиной неэффективности легочного газообмена.

Повышение альвеолярного PCO_2 как результат гиповентиляции может быть рассчитано с применением уравнения альвеолярной вентиляции [54]:

$$\dot{V}_A = (\dot{V}_{\text{CO}_2} : P_{\text{ACO}_2}) \times K, \quad (1)$$

где K – константа, P_{ACO_2} – парциальное давление CO_2 в альвеолярном газе, \dot{V}_A – объем альвеолярного газа, \dot{V}_{CO_2} – объем CO_2 . Уравнение можно преобразовать следующим образом:

$$P_{\text{ACO}_2} = (\dot{V}_{\text{CO}_2} : \dot{V}_A) \times K. \quad (2)$$

Поскольку в нормальных легких P_{ACO_2} и парциальное давление CO_2 в артериальной крови (P_{aCO_2}) идентичны, то можно написать:

$$P_{\text{aCO}_2} = (\dot{V}_{\text{CO}_2} : \dot{V}_A) \times K. \quad (3)$$

Это очень важное уравнение, обозначающее, что уровень PCO_2 в альвеолярном газе и артериальной

крови находится в обратной зависимости от альвеолярной вентиляции. Например, если альвеолярная вентиляция снижается вдвое, то PCO_2 , напротив, удваивается.

Принципы, лежащие в основе уравнения (1), могут быть использованы по отношению к O_2 для понимания влияния гиповентиляции на альвеолярное (а следовательно, и артериальное) PO_2 :

$$\dot{V}_{\text{O}_2} = \dot{V}_I \times F_{\text{I O}_2} - \dot{V}_A \times F_{\text{A O}_2}, \quad (4)$$

где \dot{V}_{O_2} – объем O_2 ; \dot{V}_I – инспираторная альвеолярная вентиляция (объем вдыхаемого газа); $F_{\text{I O}_2}$ – фракция O_2 на вдохе; $F_{\text{A O}_2}$ – фракция O_2 в альвеолярном газе. В уравнении (4) потребление O_2 выражено как разница между количеством данного газа, вдыхаемым в течение 1 мин, и выдыхаемым в течение того же времени.

Если посмотреть с практической точки зрения, то значение гипоксемии не столь велико по сравнению с задержкой CO_2 и последующим респираторным ацидозом. На рис. 7 представлены изменения газообмена, наступающие в результате гиповентиляции [56]. Видно, что при тяжелой гиповентиляции альвеолярное PCO_2 удваивается (с 40 до 80 мм рт. ст.), в то время как альвеолярное PO_2 снижается с 100 до 60 мм рт. ст. Хотя артериальное PO_2 , вероятно, будет незначительно ниже альвеолярного, тем не менее

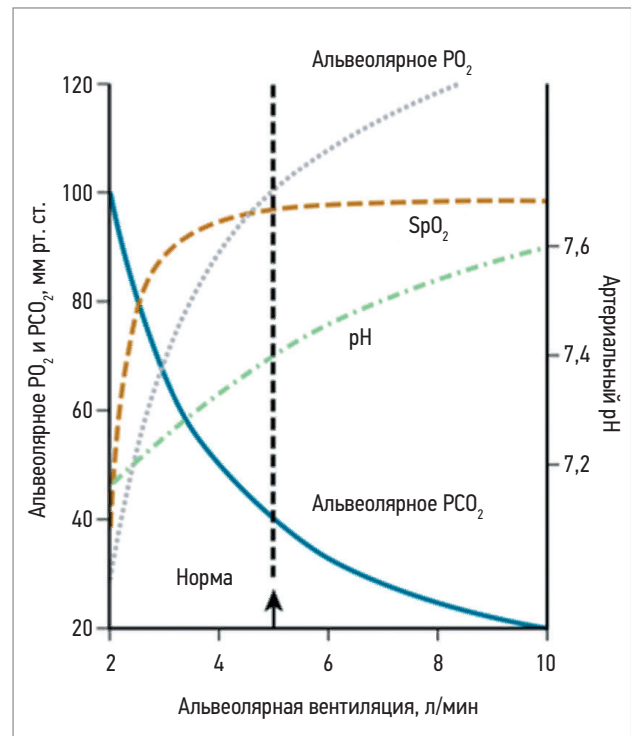


Рис. 7. Газообмен при гиповентиляции: относительно большой подъем парциального давления углекислого газа и соответствующее падение pH по сравнению со средним снижением насыщения кислородом артериальной крови (по West J.B. [56])

Примечание: PO_2 – парциальное давление кислорода; PCO_2 – парциальное давление углекислого газа; SpO_2 – сатурация крови кислородом.

насыщение артериальной крови O_2 будет составлять около 80%. Вместе с тем развивается выраженный респираторный ацидоз – уровень артериального pH около 7,2. Это еще раз показывает, что гипоксемия играет меньшую роль, чем накопление CO_2 и респираторный ацидоз при чистой гиповентиляции.

Диффузионное ограничение

Поскольку O_2 , CO_2 и другие газы пересекают альвеолярно-капиллярный барьер путем простой диффузии, то происходит это в соответствии с законом Фика, согласно которому скорость переноса газа через слой ткани прямо пропорциональна площади ткани (A) и разнице парциальных давлений по обе стороны от нее ($P_1 - P_2$) и обратно пропорциональна ее толщине (T):

$$\dot{V}_{\text{gas}} = \frac{A}{T} \times D(P_1 - P_2). \quad (5)$$

Как было отмечено ранее, площадь альвеолярно-капиллярного барьера легких огромна (50–100 м²), а толщина некоторых составляет < 0,3 мкм. Таким образом, характеристики альвеолярно-капиллярной мембраны идеальны для осуществления диффузии.

Скорость диффузии также пропорциональна константе D, которая зависит от свойств ткани и газа. Константа пропорциональна растворимости газа (Sol) и обратно пропорциональна квадратному корню из молекулярного веса (MW):

$$D = \frac{\text{Sol}}{\sqrt{\text{MW}}}. \quad (6)$$

Это означает, что CO_2 диффундирует примерно в 20 раз быстрее O_2 через тканевые слои, так как CO_2 обладает значительно большей растворимостью (24 : 1 при 37 °C), а квадратные корни молекулярного веса для обоих газов отличаются незначительно (1,17 : 1,00). Необходимо отметить, что эти расчеты справедливы только для тканевых мембран, а не для процессов потребления O_2 или выработки CO_2 легкими, в которых большую роль играет и скорость химических реакций.

На рис. 8 показано, как в норме изменяется PO_2 крови в легочных капиллярах. Расчеты основаны на законе Фика, отраженном в уравнении (5), и допущении, что диффузионные характеристики альвеолярно-капиллярного барьера однородны по всей длине капилляра. Показано, что время, в течение которого кровь находится в легочных капиллярах в норме в состоянии покоя, составляет около 0,75 с.

Если альвеолярно-капиллярный барьер утолщается, то, по закону Фика, скорость переноса O_2 снижается, и скорость повышения PO_2 замедляется. В этих условиях может развиваться разница PO_2 альвеолярного и конечно-капиллярного барьера. Это означает, что существует некоторое диффузионное ограничение переноса O_2 . Важно отметить, что

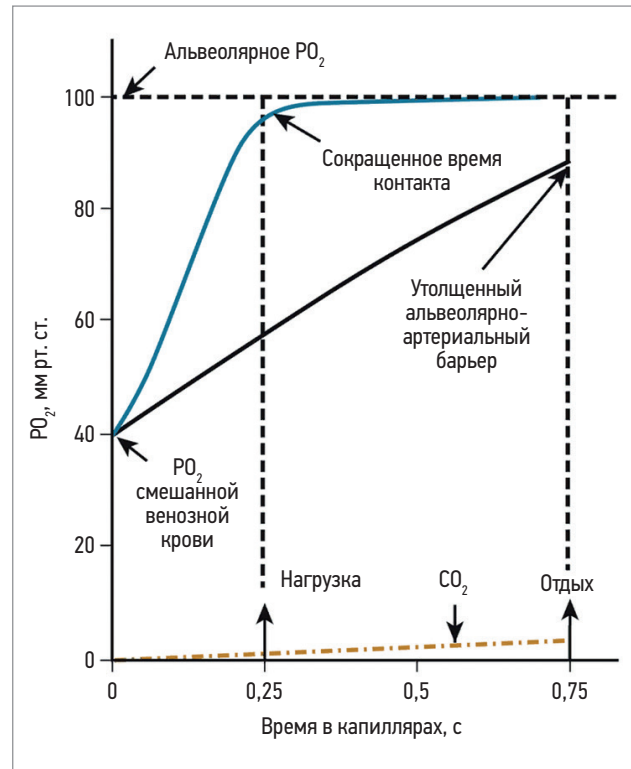


Рис. 8. Временные характеристики изменения парциального давления кислорода в легочных капиллярах при нормальной диффузии, сокращенном времени контакта и утолщенной альвеолярно-капиллярной мембране (по West J.B., 2020 [2])

Примечание: PO_2 – парциальное давление кислорода; временные характеристики углекислого газа представлены нижней кривой.

в большинстве случаев перенос O_2 ограничивается перфузией, и некоторое диффузионное ограничение возникает редко.

Для такого газа, как O_2 , форма кривой диссоциации непостоянна. Она зависит в основном от PO_2 и в меньшей степени от таких факторов, как pH, PCO_2 , температура и концентрация 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах.

Физиологически инертные газы, такие как азот (N_2), полностью перфузионно ограничены в переносе, в то время как переход монооксида углерода (CO) через мембрану преимущественно лимитирован диффузией. Количество CO, захватываемого кровью, полностью зависит от диффузионной способности альвеолярно-капиллярного барьера.

O_2 связывается с кровью довольно быстро (около 0,2 с), что осуществляется в 2 стадии: 1-я – диффузия O_2 через альвеолярно-капиллярный барьер, плазму и внутрь эритроцита; 2-я – реакция O_2 с гемоглобином. Хотя, на первый взгляд, эти процессы существенно различаются, математически их можно описать одним уравнением *Roughton–Forster*:

$$\frac{1}{DL} = \frac{1}{DM} + \frac{1}{\theta \times V_c}, \quad (7)$$

где DL – диффузионная способность легких (ДСЛ), DM – диффузионная способность мембраны (включающая в себя плазму и внутреннюю часть эритроци-

та), θ – скорость реакции O_2 (или CO_2) с гемоглобином (на 1 мл крови), а V_C – объем крови в легочных капиллярах.

В здоровом легком диффузионное сопротивление мембранного компонента и компонентов, участвующих в химической реакции, приблизительно одинаково. СО используется для измерения диффузионной способности легочной ткани, потому что его перенос через альвеоларно-капиллярный барьер – процесс, практически полностью диффузионно ограниченный. И хотя нас в большей степени интересует диффузия O_2 , диффузионное ограничение этого газа в большей степени обусловлено перфузией при нормоксии и частично диффузией при гипоксии. По этой причине измерения, проводимые с использованием O_2 , трудно интерпретировать, хотя предлагаются методики с использованием изотопов данного газа.

Как было сказано выше, согласно закону Фика, количество газа, переносимого через тканевую мембрану, пропорционально площади, диффузионной константе и разнице парциальных давлений и обратно пропорционально толщине мембраны:

$$\dot{V}_{\text{gas}} = \frac{A}{T} \times D(P_1 - P_2), \quad (8)$$

где A – площадь мембраны; T – толщина мембраны; D – диффузионная константа.

В реальности легкое является столь сложным органом, что определить площадь и толщину альвеоларно-капиллярного барьера при жизни не представляется возможным. Поэтому вместо этих 3 переменных, определяющих объем переносимого газа, можно ввести константу DL:

$$\dot{V}_{\text{gas}} = DL(P_1 - P_2), \quad (9)$$

где DL – это ДСЛ, показатель, включающий в себя площадь, толщину и диффузионные свойства тканевой мембраны, а также диффузионные свойства газа. Тогда DL_{CO} может быть рассчитана следующим образом:

$$DL = \frac{\dot{V}_{CO}}{P_1 - P_2}, \quad (10)$$

где P_1 и P_2 – парциальное давление СО в альвеоларном газе и капиллярной крови соответственно. Поскольку парциальное давление СО в капиллярной крови очень низкое (рис. 8), то им можно пренебречь. В этом случае уравнение принимает следующий вид:

$$DL = \dot{V}_{CO} : P_{ACO_2}. \quad (11)$$

Таким образом, DL_{CO} – это переносимый объем СО, выраженный в мм•мин•мм рт. ст. альвеоларно-парциального напряжения СО.

Существует несколько способов измерения ДСЛ для CO_2 . При выполнении методики *одиночного вдо-*

ха выполняется вдох смеси, содержащей 0,3% СО, и рассчитывается скорость исчезновения монооксида углерода из альвеоларного газа при 10-секундной задержке дыхания. Расчет производится на основании измерения вдыхаемой и выдыхаемой концентрации СО с помощью инфракрасного датчика. По окончании периода задержки дыхания проба альвеоларного газа анализируется (первые 750 мл, представляющие собой объем газа мертвого пространства, исключаются из анализа). Газовая смесь помимо СО также содержит гелий для измерения легочного объема дилуционным методом. При использовании данного метода уравнение принимает следующий вид:

$$DL = \frac{\dot{V}_A \times K}{t} \log_e \left[\frac{F_{I_{CO}} \times F_{A_{He}}}{F_{I_{He}} \times F_{A_{CO_2}}} \right], \quad (12)$$

где \dot{V}_A – альвеоларный объем в литрах, t – время задержки дыхания в секундах, K – константа, также в уравнении представлены соответствующие обозначенные фракционные концентрации СО и гелия во вдыхаемом и выдыхаемом воздухе.

DL может быть также измерена *методом устойчивого состояния*. При этом исследуемый дышит СО в низкой концентрации (около 0,1%) примерно 30 с до тех пор, пока не будет достигнуто устойчивое состояние газообмена. Затем измеряется константа скорости исчезновения СО из альвеоларного газа. Эта методика лучше подходит для исследования во время нагрузки, когда тест с задержкой дыхания применить невозможно. Должные величины ДСЛ для СО (как и для большинства легочных функциональных тестов) зависят от пола, возраста, роста.

Шунт

Понятием «шунт» обозначается попадание крови в системный артериальный кровоток без прохождения через вентилируемые отделы легких. Даже в норме может отмечаться некоторое снижение артериального PO_2 как результат влияния этого фактора. Например, часть кровотока из бронхиальных артерий попадает в легочные вены. Поскольку концентрация O_2 в этой крови снижена, то ее смешивание с кровотоком из легочных капилляров приводит к снижению артериального PO_2 .

При легочных заболеваниях возможно отсутствие вентиляции в газообменных участках вследствие бронхиальной обструкции, ателектаза или заполнения альвеол жидкостью или клетками. Кровь, протекающая через эти участки, формирует шунт.

Когда причиной шунта является добавление смешанной венозной крови (легочной артериальной) к крови из капилляров (легочной венозной), то можно измерить объем шунтирования. Общее количество O_2 , покидающего систему, равняется общему кровотоку (Q_T), умноженному на концентрацию O_2 в системном артериальном кровотоке (Ca_{O_2}). Это значение должно равняться сумме количества O_2 в шунтовой крови ($Q_S \times Cv_{O_2}$) и конечно-

капиллярной крови $(Q_T - Q_S) \times Cc'_{O_2}$. Таким образом, получаем:

$$\dot{Q}_T \times Ca_{O_2} = (\dot{Q}_S \times C\bar{v}_{O_2}) + (\dot{Q}_T - \dot{Q}_S) \times Cc'_{O_2} \quad (13)$$

Преобразование этого уравнения дает следующее:

$$\frac{\dot{Q}_S}{\dot{Q}_T} = \frac{Cc'_{O_2} - Ca_{O_2}}{Cc'_{O_2} - C\bar{v}_{O_2}} \quad (14)$$

Концентрация O_2 конечно-капиллярной крови обычно рассчитывается из альвеолярной PO_2 и концентрации гемоглобина при допущении, что насыщение оксигемоглобина составляет 100%. Определить величину шунта невозможно, когда его причиной становится поступление крови, имеющей концентрацию O_2 , отличную от смешанной венозной.

Важная диагностическая характеристика шунта: артериальное PO_2 не повышается до нормального уровня при назначении пациенту 100%-ного O_2 . Причина в том, что шунтируемая кровь минует вентилируемые альвеолы и не вступает в контакт с высоким альвеолярным PO_2 . Его смешивание с конечнокапиллярной кровью способствует снижению артериального PO_2 . Это очень чувствительный метод определения незначительного шунта.

У пациента с шунтом обычно не отмечается повышенного PCO_2 в артериальной крови, несмотря на то что шунтируемая кровь богата углекислым газом. Это происходит вследствие того, что хеморецепторы регистрируют любое повышение CO_2 и реагируют на это повышением вентиляции.

Вентиляционно-перфузионные отношения

Хорошо известно, что несоответствие вентиляции и кровотока является одной из основных причин гипоксемии. Взаимоотношения вентиляции, кровотока и газообмена зависят от кривых диссоциации O_2 и CO_2 , которые не только имеют нелинейный характер, но и взаимозависимы.

Новые возможности цифровых технологий позволили усовершенствовать анализ кривых диссоциации O_2 и CO_2 . Были проанализированы поведение и распределение ВПО и представлена множественная элиминационная техника инертных газов, которая впервые позволила получить информацию о дисперсии, режимах и форме распределения.

Газообмен отдельной легочной единицы

PO_2 , PCO_2 и PN_2 любой газообменной единицы легкого в разной степени определяется 3 основными факторами:

- ВПО;
- смешиванием вдыхаемого газа и композицией смешанной венозной крови;
- наклоном и позицией релевантных кривых диссоциаций «кровь—газ».

Формально ключевая роль ВПО может быть выражена следующим образом. Количество CO_2 , поступающего в окружающий воздух из альвеолярного газа в 1 мин, может быть получено путем преобразования уравнения (3):

$$\dot{V}CO_2 = \dot{V}_A \times P_{ACO_2} \times K, \quad (15)$$

где VCO_2 — продукция CO_2 , V_A — альвеолярная вентиляция, K — константа при условии, что P_{ACO_2} отсутствует во вдыхаемом воздухе.

Количество CO_2 , поступающего в альвеолярный газ из капилляров в 1 мин, рассчитывается следующим образом:

$$\dot{V}CO_2 = \dot{Q}(C\bar{v}_{CO_2} - Cc'_{O_2}), \quad (16)$$

где Q — кровоток, а VCO_2 и Cc'_{O_2} — концентрации CO_2 в смешанной венозной и конечно-капиллярной крови соответственно. Далее в устойчивом состоянии количество CO_2 , утилизируемого из альвеол и из капилляров, должно быть одинаковым:

$$\dot{V}_A \times P_{ACO_2} \times K = \dot{Q}(C\bar{v}_{CO_2} - Cc'_{O_2})$$

или

$$\frac{\dot{V}_A}{\dot{Q}} = \frac{(C\bar{v}_{CO_2} - Cc'_{O_2})}{P_{ACO_2}} \times K. \quad (17)$$

Таким образом, альвеолярное PCO_2 (и соответствующая конечно-капиллярная концентрация, допуская, что конечно-капиллярное и альвеолярное PCO_2 идентичны) определяется следующими факторами: ВПО, концентрацией CO_2 в смешанной венозной крови и кривой диссоциации CO_2 , описывающей отношение PCO_2 к концентрации CO_2 .

В контексте альвеолярного вентиляционного соотношения и CO_2 , и O_2 могут быть описаны похожими уравнениями:

$$\frac{\dot{V}_A}{\dot{Q}} = K \times \frac{Cc'_{O_2} - C\bar{v}_{O_2}}{P_{IO_2} - P_{AO_2}}. \quad (18)$$

Так же, как и для CO_2 , допускается, что для O_2 альвеолярное и конечно-капиллярное PO_2 идентичны, учитывая диффузионное равновесие по обе стороны альвеолярно-капиллярной мембраны. Альвеолярное PO_2 также определяется тремя основными факторами: ВПО, уровнем O_2 во вдыхаемом воздухе и смешанной венозной крови и соотношением PO_2 и концентрации O_2 (кривая диссоциации O_2).

Графический анализ этих взаимоотношений осуществляется с использованием диаграммы O_2 — CO_2 , на которой показатели PO_2 представлены на горизонтальной оси, а PCO_2 — на вертикальной. Диаграмма использовалась для решения многих проблем, связанных с ВПО.

Очень важно иметь в виду топографическую неравномерность газообмена, которая отмечается в здоровом легком в вертикальном положении как

результат ВПН. Вентиляция и кровоток на единицу объема снижаются в верхних отделах по сравнению с нижними. Изменения кровотока более выражены, чем изменения вентиляции. Как следствие, ВПО возрастает от более низкого уровня в базальных отделах до более высокого – в апикальных.

Поскольку ВПО определяют газообмен, то PO_2 повышается примерно на 40 мм рт. ст. от основания к вершине легкого, в то время как PCO_2 падает примерно на 14 мм рт. ст. Показатель рН в области верхушек более высокий из-за низкого уровня PCO_2 . Очень малая часть потребления O_2 происходит в апикальных отделах из-за низкого кровотока.

Данные, представленные на рис. 9, демонстрируют показатели вентиляции, кровотока и ВПО на всех 9 уровнях от верхушек до апикальных отделов. Данные значения можно рассматривать как частотное распределение ВПО. Показано, что большая часть кровотока поступает в базальные отделы, но PO_2 и концентрация O_2 в конечно-капиллярной крови в этих отделах наиболее низкая. В результате к легочной венозной крови (системной артериальной) примешивается менее оксигенированная кровь из базальных отделов, артериальное PO_2 снижается.

Традиционное измерение вентиляционно-перфузионной неравномерности

Критериями ВПО являются показатели PO_2 и PCO_2 в артериальной крови и выдыхаемом воз-

духе. Безусловно, артериальное PO_2 дает некоторую информацию о степени ВПН. В целом, чем ниже PO_2 , тем более выражено несоответствие вентиляции и кровотока. Основное достоинство этого измерения – простота. Недостаток же этого метода – высокая чувствительность к общей вентиляции и легочному кровотоку.

Вследствие этих ограничений часто приходится оценивать альвеолярно-артериальную разницу по PO_2 . Эта величина является более информативной, чем артериальное PO_2 , так как менее чувствительна к уровню общей вентиляции. Для понимания важности этого измерения необходимо более детально рассмотреть то, как газообмен изменяется при появлении ВПН.

На рис. 10 показана диаграмма взаимозависимости напряжений O_2 и CO_2 [58]. Что происходит при появлении ВПН? Обе точки – и альвеолярная, и артериальная – отдаляются от идеальной (*i*). Чем больше ВПН, тем дальше они расходятся. Кроме того, тип ВПН определяет, насколько далеко будет отодвигаться каждая точка. Например, поддержание высокого уровня вентиляции в отделах с высоким ВПО приведет к смещению точки *A* вниз и вправо от идеальной точки *i*. При поддержании высокого кровотока в легочных отделах с низким ВПО точка *a* смещается влево в сторону от идеальной точки *i* по R-линии.

Горизонтальная дистанция между альвеолярной и артериальной точками (т. е. смешанная

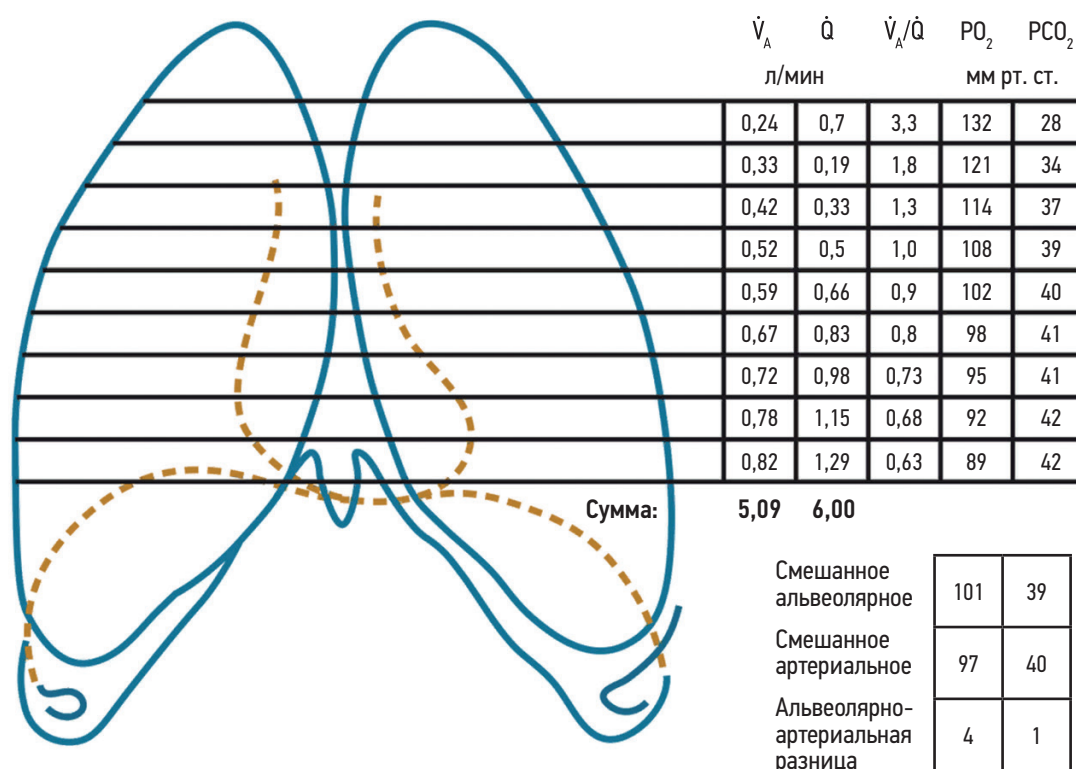


Рис. 9. Региональные различия газообмена в легких в вертикальном положении (по West J.B., 1962 [57])

Примечание: \dot{Q} – кровоток; \dot{V}_A – альвеолярная вентиляция; PO_2 – парциальное давление кислорода; PCO_2 – парциальное давление углекислого газа; легкое делится на 9 воображаемых зон.

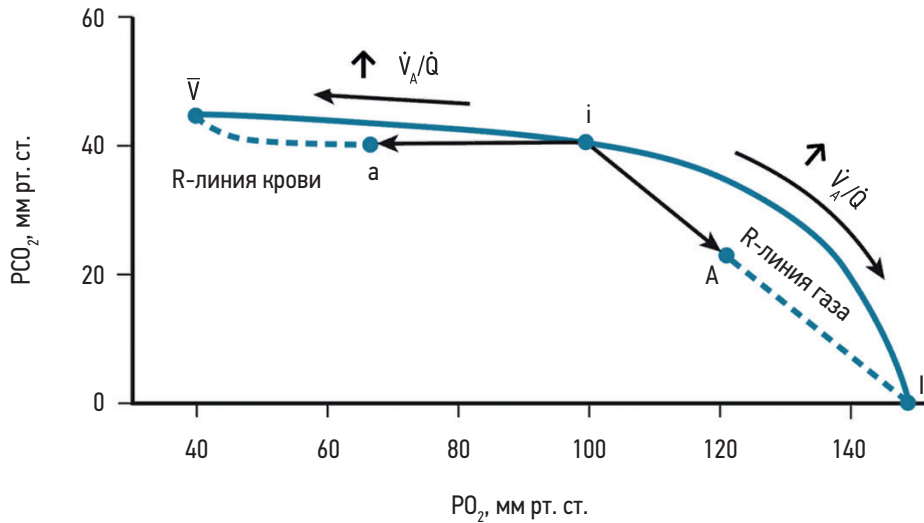


Рис. 10. Диаграмма взаимозависимости кислорода и углекислого газа [58]

Примечание: \dot{Q} – кровоток; \dot{V}_A – альвеолярная вентиляция; PO_2 – парциальное давление кислорода; PCO_2 – парциальное давление углекислого газа; R-линия – отношение респираторного обмена; i – точка для идеального газа, a – артериальной крови, A – альвеолярного газа.

альвеолярно-артериальная разница по PO_2) является важным критерием степени ВПН. К сожалению, этот показатель практически невозможно получить у большинства пациентов, так как точка A обозначает композицию смешанного выдыхаемого газа за исключением газа анатомического мертвого пространства. При большинстве легочных заболеваний пораженные альвеолы опустошаются последовательно, причем последней – наименее плохо вентилируемая альвеола. Таким образом, проба газа, полученная сразу после порции мертвого пространства, не будет репрезентативной в отношении всего смешанного выдыхаемого альвеолярного газа. Только у единичных пациентов, имеющих очень однородную вентиляцию, но неоднородный кровоток, этот индекс может быть использован. В этом случае PO_2 конечно-эспираторного газа используется для оценки смешанного выдыхаемого альвеолярного газа.

Поскольку пробу смешанного выдыхаемого альвеолярного газа в большинстве случаев невозможно получить, то более важным индексом может считаться разница по PO_2 между идеальным альвеолярным газом и артериальной кровью. Этот показатель рассчитывается как горизонтальная дистанция между точками i и a . Идеальное альвеолярное PO_2 рассчитывается следующим образом:

$$P_{A_{O_2}} = P_{I_{O_2}} - \frac{P_{a_{CO_2}}}{R} + [P_{a_{CO_2}} \times F_{I_{O_2}} \times \frac{1-R}{R}]. \quad (19)$$

Использование этого уравнения предполагает, что PCO_2 идеального альвеолярного газа такое же, как и PCO_2 артериальной крови.

Другой важный индекс ВПН – *физиологический шунт*. Он показывает отклонение артериальной точки от идеальной по R-линии крови. Для расчета

физиологического шунта представим, что все движение влево от артериальной точки обусловлено добавлением смешанной венозной крови к идеальной крови i . Такое допущение не столь неприемлемо, как может показаться, так как из легочных отделов с очень низким ВПО поступает кровь, которая имеет, в сущности, такой же газовый состав, как и смешанная венозная. Уравнение шунта, применяемое в этом случае, будет выглядеть так:

$$\frac{\dot{Q}_{ps}}{\dot{Q}T} = \frac{C_{i_{O_2}} - C_{a_{O_2}}}{C_{i_{O_2}} - C_{\bar{v}_{O_2}}}, \quad (20)$$

где Q_{ps} – физиологический шунт, QT – общий легочный кровоток, $C_{i_{O_2}}$, $C_{a_{O_2}}$ и $C_{\bar{v}_{O_2}}$ – соответственно концентрации O_2 идеальной, артериальной и смешанной венозной крови. $C_{i_{O_2}}$ рассчитывается исходя из идеальной PO_2 и кривой диссоциации O_2 . Показатель физиологического шунта в норме должен составлять $< 0,05$.

Еще один традиционно используемый индекс – *физиологическое мертвое пространство* (также известно как непроизводительная вентиляция – *wasted ventilation*). В то время как физиологический шунт отражает количество кровотока, поступающего в участки легких с аномально низким ВПО, *физиологическое мертвое пространство* – это показатель количества вентиляции, поступающей в участки с аномально высоким ВПО. Таким образом, оба эти индекса позволяют провести измерение обеих конечных точек в спектре характеристик ВПО.

Для расчета физиологического мертвого пространства представим, что все отклонение альвеолярной точки A от идеальной точки i обусловлено добавлением вдыхаемого газа I к идеальному газу. Опять же это не настолько некорректно, как может показаться на первый взгляд, так как участки с очень

высокими ВПО ведут себя очень похоже на точку *I*. Смешанный выдыхаемый газ содержит порцию анатомического мертвого пространства, которая еще больше приближает состав этого газа к инспираторному (т. е. точке *L*). В этом случае используется следующее уравнение:

$$\frac{V_{D_{\text{phys}}}}{V_T} = \frac{P_{a_{\text{CO}_2}} - P_{E_{\text{CO}_2}}}{P_{a_{\text{CO}_2}}}, \quad (21)$$

где $V_{D_{\text{phys}}}$ — физиологическое мертвое пространство, V_T — дыхательный объем, $P_{E_{\text{CO}_2}}$ — смешанное PCO_2 в выдыхаемом воздухе. Мы снова опираемся на тот факт, что PCO_2 идеального газа и артериальной крови практически одинаковы. Показатель физиологического мертвого пространства очень чувствителен к дыхательному объему из-за большого вклада в последний анатомического мертвого пространства. В норме показатель физиологического мертвого пространства составляет $< 0,3$.

Краткое описание и анализ концепции ВПН, приведенный выше, еще иногда обозначается термином «трехкомпонентная модель»: в этой концепции легкое делится на невентилируемый отдел (шунт), неперфузируемый отдел (мертвое пространство) и отдел, который нормально вентилируется и перфузируется (идеальный). Такое представление о легком, пораженном патологическим процессом, впервые было сформулировано *R.L. Riley* и *A. Courmand* и доказало свою ценность при рассмотрении эффектов несоответствия вентиляции и кровотока в клинических ситуациях. Однако трехкомпонентная модель не в полной мере отражает те процессы распределения вентиляции и перфузии, которые происходят в реальном легком.

Таким образом, газообмен в легком:

- осуществляется анатомическими образованиями и физиологическими механизмами, объединяющими вентиляцию с кровотоком;
- часто нарушается у пациентов с легочными заболеваниями вследствие гиповентиляции, диффузионных нарушений, шунтирования и несоответствия вентиляции и перфузии;
- реализуется для доставки O_2 в количестве, достаточном для поддержания метаболических потребностей организма, и удаления CO_2 , образующегося в результате метаболических процессов.

Литература

1. Weibel E.R. *Morphometry of the Human Lung*. Berlin: Springer-Verlag. 1963.
2. West J.B. *Respiratory Physiology – The Essentials*. 11th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2020.
3. Чучалин А.Г., Покровский В.М. Дыхание // *Физиология человека* / Под ред. В.М. Покровского и Г.Ф. Коротько. 3-е изд. М.: Медицина, 2011. 347–385.
4. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Черняк А.В., Науменко Ж.К., Авдеев С.Н., Неклюдова Г.В. Физиоло-

гия дыхания. Раздел XVII. *Фундаментальная и медицинская физиология: учебник для студентов биологических факультетов университетов, медицинских университетов и других высших медицинских учебных заведений*. В 3 т. / Под редакцией А.Г. Камкина. М.: Де’Либри: Москва: Т. 3.

5. West J.B. Distortion of the lung within the chest. *Fed. Proc.* 1979. 38: 11–16.

6. Krogh A., Lindhard J. The volume of the dead space in breathing and the mixing of gases in the lungs in man. *J. Physiol. (Lond.)* 1917. 51: 59–90.

7. Guy H.J., Prisk G.K., Elliott A.R. et al: Inhomogeneity of pulmonary ventilation during sustained microgravity as determined by single-breath washouts. *J Appl. Physiol.* 1994. 76: 1719–1729.

8. Prisk G.K., Guy H.J., Elliott A.R. et al. Ventilatory inhomogeneity determined from multiple-breath washouts during sustained microgravity on Spacelab ShS-1. *J. Appl. Physiol.* 78: 597–607, 1995.

9. Lee G. de J., Dubois A.B. Pulmonary capillary blood flow in man. *J. Clin. Invest.* 1995. 34: 1380–1390.

10. Tsuzaki K., Hales C.A., Strieder D.J., Venegas J.G. Regional lung mechanics and gas transport in lungs with inhomogeneous compliance. *J. Appl. Physiol.* (1985) 1993; 75(1): 206–216. doi: 10.1152/jap-1993.75.1.206. PMID: 8376266.

11. Edyvean J., Estenne M., Paiva M., Engel L.A. Lung and chest wall mechanics in microgravity. *J. Appl. Physiol.* (1985). 1991; 71(5): 1956–1966. doi: 10.1152/jap-1991.71.5.1956. PMID: 1761497.

12. Liu C.H., Niranjana S.C., Clark J.W. Jr., San K.Y., Zwischenberger J.B., Bidani A. Airway mechanics, gas exchange, and blood flow in a nonlinear model of the normal human lung. *J. Appl. Physiol.* (1985). 1998; 84(4): 1447–69. doi: 10.1152/jap-1998.84.4.1447. PMID: 9516216.

13. Hajari A.J., Yablonskiy D.A., Sukstanskii A.L., Quirk J.D., Conradi M.S., Woods J.C. Morphometric changes in the human pulmonary acinus during inflation. *J. Appl. Physiol.* (1985) 2012; 112(6): 937–943. doi: 10.1152/jap-physiol.00768.2011. Epub 2011 Nov 17. PMID: 22096115.

14. Jawde S.B., Karrobi K., Roblyer D., Vicario F., Herrmann J., Casey D., Lutchen K.R., Stamenović D., Bates J.H.T., Suki B. Inflation instability in the lung: an analytical model of a thick-walled alveolus with wavy fibres under large deformations. *J. R. Soc. Interface.* 2021; 18(183): 20210594. doi: 10.1098/rsif.2021.0594. Epub 2021 Oct 13. PMID: 34637644; PMCID: PMC8510704.

15. Quirk J.D., Lutey B.A., Gierada D.S., Woods J.C., Senior R.M., Lefrak S.S., Sukstanskii A.L., Conradi M.S., Yablonskiy D.A. In vivo detection of acinar microstructural changes in early emphysema with the lung morphometry. *Radiology* 2011; 260(3): 866–74. doi: 10.1148/radiol.11102226. Epub 2011 Jul 6. PMID: 21734160; PMCID: PMC3156999.

16. Salmon R.B., Saidel G.M., Primiano F.P. Jr., Niewoehner D.E., Chester E.H. Ventilation inhomogeneity: alveolar mechanics and gas distribution.

- J. Biomech. 1983; 16(12): 993–1002. doi: 10.1016/0021-9290(83)90100-8. PMID: 6671990.
17. Prisk G.K. Microgravity and the lung. *J. Appl. Physiol.* (1985) 2000; 89(1): 385–96. doi: 10.1152/jap-2000.89.1.385. PMID: 10904076.
18. Harris E.A., Buchanan P.R., Whitlock R.M. Human alveolar gas-mixing efficiency for gases of differing diffusivity in health and airflow limitation. *Clin. Sci. (Lond.)*. 1987; 73(4): 351–359. doi: 10.1042/cs0730351. PMID: 3665356.
19. Cumming G., Guyatt A.R. Alveolar gas mixing efficiency in the human lung. *Clin. Sci. (Lond.)* 1982; 62(5): 541–547. doi: 10.1042/cs0620541. PMID: 7075151.
20. Bowes C., Cumming G., Horsfield K., Loughhead J., Preston S. Gas mixing in a model of the pulmonary acinus with asymmetrical alveolar ducts. *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.* 1982; 52(3): 624–33. doi: 10.1152/jap-1982.52.3.624. PMID: 7068477.
21. Engel L.A. Gas mixing within the acinus of the lung. *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.* 1983; 54(3): 609–18. doi: 10.1152/jap-1983.54.3.609. PMID: 6841206.
22. Whipp B.J., Ward S.A. Cardiopulmonary coupling during exercise. *J. Exp. Biol.* 1982; 100: 175–93. doi: 10.1242/jeb.100.1.175. PMID: 6816892.
23. Adaro F. Limiting role of stratification in alveolar exchange of oxygen. *Respir. Physiol.* 1976; 26(2): 195–206. doi: 10.1016/0034-5687(76)90097-9. PMID: 935698.
24. Piiper J. Series ventilation, diffusion in airways, and stratified inhomogeneity. *Fed. Proc.* 1979; 38(1): 17–21. PMID: 759232.
25. Van Allen C.M., Lindskog G.Ею, Richter H.G. Collateral respiration: transfer of air collaterally between pulmonary lobules. *J. Clin. Invest.* 1931; 10: 559–590.
26. Badeer H.S. Gravitational effects on the distribution of pulmonary blood flow: hemodynamic misconceptions. *Respiration* 1982; 43(6): 408–13. doi: 10.1159/000194511. PMID: 7178668.
27. Ax M., Sanchez-Crespo A., Lindahl S.G.E., Mure M., Petersson J. The influence of gravity on regional lung blood flow in humans: SPECT in the upright and head-down posture. *J. Appl. Physiol.* (1985) 2017; 122(6): 1445–1451. doi: 10.1152/jap-2017.122.6.1445. Epub 2017 Mar 23. PMID: 28336539.
28. Kwan W.C., Shavelle D.M., Laughrun D.R. Pulmonary vascular resistance index: Getting the units right and why it matters. *Clin. Cardiol.* 2019; 42(3): 334–338.
29. Brody J.S., Stemmler E.J., DuBois A.B. Longitudinal distribution of vascular resistance in the pulmonary arteries, capillaries, and veins. *J. Clin. Invest.* 1968; 47(4): 783–99. doi: 10.1172/JC1105773. PMID: 4868032; PMCID: PMC297229.
30. Lowe K., Alvarez D., King J., Stevens T. Phenotypic heterogeneity in lung capillary and extra-alveolar endothelial cells. Increased extra-alveolar endothelial permeability is sufficient to decrease compliance. *J. Surg. Res.* 2007; 143(1): 70–77. doi: 10.1016/j.jss.2007.03.047. PMID: 17950075; PMCID: PMC6750899.
31. Widrich J., Shetty M. *Physiology, Pulmonary Vascular Resistance. Физиология дыхания. Раздел XVII. Фундаментальная и медицинская физиология: учебник для студентов биологических факультетов университетов, медицинских университетов и других высших медицинских учебных заведений. В 3 т. / Под редакцией А. Г. Камкина. Т. 3. М.: Де’Либри.*
32. [Updated 2022 Aug 15]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554380>.
33. Dexter I., Whittenberger J.L., Haynes F.W., Goodale W.T., Gorlin R., Sawyer C.G. Effect of exercise on circulatory dynamics of normal individuals. *J. Appl. Physiol.* 1951;3(8): 439–53. doi: 10.1152/jap-1951.3.8.439. PMID: 14814058.
34. Barnes P.J., Liu S.F. Regulation of pulmonary vascular tone. *Pharmacol. Rev.* 1995; 47(1): 87–131. PMID: 7784481.
35. Breil I., Koch T., Belz M., Van Ackern K., Neuhofer H. Effects of bradykinin, histamine and serotonin on pulmonary vascular resistance and permeability. *Acta Physiol. Scand.* 1997; 159(3): 189–98. doi: 10.1046/j.1365-201X.1997.549324000.x. PMID: 9079149.
36. West J.B., Dollery C.T. Distribution of blood flow and the pressure-flow relations of the whole lung. *J. Appl. Physiol.* 1965. 20: 175–183. <https://doi.org/10.1152/jap-1965.20.2.175>
37. West J.B., Dollery C.T., Naimark A. Distribution of blood flow in isolated lung; relation to vascular and alveolar pressures. *J. Appl. Physiol.* 1964; 19: 713–24. doi: 10.1152/jap-1964.19.4.713. PMID: 14195584.
38. Thews G., Schmidt W., Schnabel K.H. Analysis of distribution inhomogeneities of ventilation, perfusion, and O₂ diffusing capacity in the human lung. *Respiration* 1971; 28(3): 197–215. doi: 10.1159/000192815. PMID: 5097287.
39. Hopkins S.R., Prisk G.K. Point:Counterpoint: Gravity is/is not the major factor determining the distribution of blood flow in the human lung. *J. Appl. Physiol.* (1985) 2008; 104(5): 1537–1538. doi: 10.1152/jap-2008.104.5.1537. PMID: 18504813.
40. Dakin J.H., Evans T.W., Hansell D.M., Hoffman E.A. Regional pulmonary blood flow in humans and dogs by 4D computed tomography. *Acad. Radiol.* 2008; 15(7): 844–52. doi: 10.1016/j.acra.2007.12.019. PMID: 18572119; PMCID: PMC4294417.
41. Samánek M., Houstěk J., Vávrová V., Ruth C., Snobl O. Distribution of pulmonary blood flow in children with cystic fibrosis. *Acta Paediatr. Scand.* 1971; 60(2): 149–57. doi: 10.1111/j.1651-2227.1971.tb06635.x. PMID: 5548120.
42. Burrowes K.S., Clark A.R., Tawhai M.H. Blood flow redistribution and ventilation-perfusion mismatch during embolic pulmonary arterial occlusion. *Pulm. Circ.* 2011; 1(3): 365–76. doi: 10.4103/2045-8932.87302. PMID: 22140626; PMCID: PMC3224428.

43. Ali M.K., Ewer M.S., Atallah M.R., Mountain C.F., Dixon C.L., Johnston D.A., Haynie TP. Regional and overall pulmonary function changes in lung cancer. Correlations with tumor stage, extent of pulmonary resection, and patient survival. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1983; 86(1): 1–8. PMID: 6865454.
44. Capderou A., Aurengo A., Derenne J.P., Similowski T., Zelter M. Pulmonary blood flow distribution in stage 1 chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162(6): 2073–2078. doi: 10.1164/ajrccm.162.6.2005077. PMID: 11112117.
45. Woolcock A.J., McRae J., Morris J.G., Read J. Abnormal pulmonary blood flow distribution in bronchial asthma. *Australas. Ann. Med.* 1966; 15(3): 196–203. PMID: 5986698.
46. Tichelbäcker T., Dumitrescu D., Gerhardt F. et al. Pulmonary hypertension and valvular heart disease. *Herz.* 2019; 44(6): 491–501. English. doi: 10.1007/s00059-019-4823-6. PMID: 31312873.
47. Maeder M.T., Weber L., Buser M. et al. Pulmonary hypertension in aortic and mitral valve disease. *Front. Cardiovasc. Med.* 2018; 5: 40. doi: 10.3389/fcvm.2018.00040. PMID: 29876357; PMCID: PMC5974123.
48. Fishman A.P. Hypoxia on the pulmonary circulation. How and where it acts. *Circ. Res.* 1976; 38(4): 221–31. doi: 10.1161/01.res.38.4.221. PMID: 1260964.
49. Ball M.K., Waypa G.B., Mungai P.T. et al. Regulation of hypoxia-induced pulmonary hypertension by vascular smooth muscle hypoxia-inducible factor-1 α . *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189(3): 314–24. doi: 10.1164/rccm.201302-0302OC. PMID: 24251580; PMCID: PMC3977726.
50. Vogel J.H., Weaver W.F., Rose R.L. et al. Pulmonary hypertension on exertion in normal man living at 10,150 feet (Leadville, Colorado). *Med Thorac.* 1962; 19: 461–77. doi: 10.1159/000192254. PMID: 13997641.
51. Iwasaki M., Akiba Y., Kaunitz J.D. Recent advances in vasoactive intestinal peptide physiology and pathophysiology: focus on the gastrointestinal system. *F1000Res.* 2019; 8: F1000 Faculty Rev-1629. doi: 10.12688/f1000research.18039.1. PMID: 31559013; PMCID: PMC6743256.
52. Simionescu M. Ultrastructural organization of the alveolar-capillary unit. *Ciba Found Symp.* 1980; 78: 11–36. doi: 10.1002/9780470720615.ch2. PMID: 6907080.
53. Roetman E.L., Barr R.E. The mechanical basis for Fick's law and its generalizations. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1976; 75: 261–265. doi: 10.1007/978-1-4684-3273-2_32. PMID: 1015410.
54. Sharma S., Hashmi M.F. Partial pressure of oxygen. [Updated 2022 Dec 22]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493219/>.
55. Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. 2-Volume Set; 7th Edition. May 17, 2021.
56. Simonds A.K. Chronic hypoventilation and its management. *Eur. Respir. Rev.* 2013; 22(129): 325–32. doi: 10.1183/09059180.00003113. PMID: 23997060; PMCID: PMC9487351.
57. West J.B. State of the art: ventilation-perfusion relationships. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1977; 116: 919–943.
58. West J.B. Regional differences in gas exchange in the lung of erect man. *J. Appl. Physiol.* 1962; 17: 893–898. doi: 10.1152/jappl.1962.17.6.893. PMID: 14000094.
59. Prisk G.K., West J.B. Non-invasive measurement of pulmonary gas exchange efficiency: the oxygen deficit. *Front. Physiol.* 2021; 12: 757–857. doi: 10.3389/fphys.2021.757857. PMID: 34744795; PMCID: PMC8567009.

Информация об авторах

Айсанов Заурбек Рамазанович — д. м. н., профессор кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>)

Черняк Александр Владимирович — к. м. н., зав. лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА; врач функциональной диагностики отделения функциональной и ультразвуковой диагностики ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева» Департамента здравоохранения Москвы; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: achi2000@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>)

Калманова Елена Николаевна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; зав. отделением функциональной и ультразвуковой диагностики ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева» Департамента здравоохранения Москвы; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: kalmanova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8681-7569>)

Чикина Светлана Юрьевна — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 662-99-24; e-mail: svch@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5536-9388>)

Науменко Жанна Константиновна — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; старший научный

сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА; врач функциональной диагностики отделения функциональной и ультразвуковой диагностики ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева» Департамента здравоохранения Москвы; тел.: (903) 270-27-16; e-mail: naumenko_janna@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4804-6142>)

Неклюдова Галина Васильевна – д. м. н., профессор кафедры пульмонологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: nekludova_gala@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9509-0867>)