David B. Glick
Перевод Н.В. Трембача
Редактор перевода А.Т. Марьянович

12 Автономная (вегетативная) нервная система

Ключевые моменты

1. Автономная нервная система работает во взаимодействии с ренином, кортизоном и другими гормонами в том, чтобы отвечать на внутренние и внешние стрессоры.
2. Отличительный признак симпатической нервной системы – генерализация ответа на стимул, а парасимпатической – узконаправленное тонкое реагирование.
3. Ингаляционные и внутривенные анестетики могут влиять на гемодинамику через воздействие на автономную нервную систему.
4. Блокада β-адренорецепторов – важный компонент профилактики ишемии миокарда и терапии артериальной гипертензии, инфаркта миокарда и застойной сердечной недостаточности.
5. Симпатическая нервная система адаптируется к острому и хроническому стрессу как пресинаптически, так и постсинаптически (например, синтезом трансмиттеров, регуляцией чувствительности рецепторов)
6. Пресинаптические α-рецепторы играют важную роль в регуляции высвобождения трансмиттера в симпатических синапсах.
7. Многие схемы лечения гипертензии основываются на прямых или опосредованных влияниях на симпатическую нервную систему.
8. Блуждающий нерв – магистраль парасимпатической нервной системы; он вмещает 75% парасимпатического трафика.
9. Старение и многие заболевания (например, сахарный диабет, травма спинного мозга) сопровождаются значимыми изменениями функции автономной нервной системы.

Автономная нервная система (АНС) контролирует непроизвольную (т.е. бессознательную) деятельность организма. Это одновременно и самая примитивная, и одна из наиболее существенных систем организма. Примитивна она тем, что ее характеристики в значительной степени сохранились у всех видов млекопитающих, а существенна из-за того, что контролирует ответы организма на внезапные и опасные для жизни вызовы, а также удовлетворение жизненно важных потребностей организма (в том числе сердечно-сосудистый, желудочно-кишечный и тепловой гомеостаз). АНС делится на две подсистемы – симпатическую и парасимпатическую. Третья подсистема, энтеральная, была позже добавлена к исходной классификации АНС. Активация симпатической нервной системы вызывает то, что традиционно называется реакцией борьбы или бегства, в том числе перераспределение кровотока от внутренних органов к скелетным мышцам, активизацию сердечной деятельности, потоотделение и расширение зрачков. Парасимпатическая система управляет деятельностью организма, более тесно связанной с обеспечением таких функций, как пищеварительная и мочеполовая. Главная цель введения анестетиков – поддержание оптимального гомеостаза у пациентов, несмотря на мощные воздействия на иногда неустойчивый физиологический баланс. Разумная организация анестезиологического ведения пациентов требует знания фармакологии АНС, позволяющего добиться желаемого взаимодействия анестетиков с системой непроизвольного контроля и избежать реакций или взаимодействий, производящих вредные эффекты. Заболевания могут привести к значительному нарушению функции АНС и тем самым изменить ожидаемые ответы на хирургическую операцию и анестезию. Кроме того, давно оценены возможные вредные последствия стресс-реакций, и значительные усилия были затрачены на изучение того, насколько изменение или устранение реакции на стресс может фактически улучшить периоперационный исход.

История и определения

Первоначально считалось, что нервы связаны в гигантский синцитий. Клод Бернар, ученик Мажанди, разработал теорию передачи сигнала через синапсы путем высвобождения химических трансмиттеров. Позже Шеррингтон начал систематическое изучение рефлексов и описал некоторые характеристики рефлекторной функции. Химик Дж.Дж. Абель впервые в 1899 г. синтезировал адреналин, а его ученик Лэнгли доказал, что он вызывает эффекты, аналогичные тем, что производятся при стимуляции постганглионарных симпатических нейронов. Кроме того, Лэнгли обнаружил, что если перерезать нерв, введение адреналина производит более

глубокое воздействие, тем самым продемонстрировав денервационную гиперчувствительность. На основе этих наблюдений была разработана концепция химической передачи в АНС. Сэр Генри Дэйл выделил холин и изучил влияние эфира – ацетилхолина – на животных, и показал, что он вызывает заметное снижение артериального давления и вазодилатацию.

Нервы традиционно классифицируются по химическим трансмиттерам, которые они содержат. Нервы, содержащие ацетилхолин, называют *холинергическими*, а содержащие норадреналин – *адренергическими*. В дополнение к классификации нервов, термин «холинергический» относится и к другим структурам или функциям, которые связаны в какой-то степени с ацетилхолином. Например, холинергические рецепторы (т.е. холинорецепторы) являются мембранными белками, которые реагируют на ацетилхолин и заставляют клетку реагировать характерным образом (например, сокращение мышц, секреция желез). Холинергическими антагонистами называют препараты, которые подобно ацетилхолину действуют на холинорецепторы, побуждая клетку к характерной для нее реакции. Иногда их называют холиномиметиками. Холинергические антагонисты – это препараты, которые взаимодействуют с холинорецепторами и блокируют доступ к ним ацетилхолина, тем самым предотвращая его действие. Эти препараты называют также холинолитиками, холиноблокаторами или антихолинергическими препаратами.

Поскольку мускарин, выделенный из гриба, вызывает эффекты, подобные тем, что производятся активацией парасимпатической нервной системы, он считался эндогенным парасимпатическим трансмиттером. Таким образом, препараты, которые имитируют эффекты мускарина на иннервируемые парасимпатической нервной системой структуры, включая сердце, гладкие мышцы и железы, были названы *мускариновыми*.

В начале 1900-х гг. было открыто, что никотин способен действовать на синапсы в ганглиях и скелетных мышцах, а также на мембраны нервов и чувствительные окончания. Соответственно, препараты, которые действуют на эти части холинергической системы, называют *никотиновыми*. Никотиновые препараты, более специфичные в своем действии, были впоследствии выделены и стали обозначаться по имени системы, на которую они влияют, например, ганглионарные или нейромышечные лекарственные препараты. Агонисты и антагонисты существуют в каждой категории, с небольшим перекрестом эффектов между препаратами, действующими на нервные ганглии, и препаратами, действующими в нервно-мышечном синапсе.

Холинергическая система включает в себя следующие структуры (Рис. 12-1):

1. Все двигательные нервы, которые иннервируют скелетную мускулатуру
2. Все постганглионарные парасимпатические нейроны
3. Все преганглионарные парасимпатические и симпатические нейроны
4. Некоторые постганглионарные симпатические нейроны, например, иннервирующие потовые железы и некоторые кровеносные сосуды
5. Преганглионарные симпатические нейроны, которые отходят от большего чревного нерва и иннервируют мозговое вещество надпочечников
6. Центральные холинергические нейроны.

Препараты, имитирующие действие норадреналина, называют *симпатомиметиками*, в то время как препараты, подавляющие эффекты норадреналина, называют *симпатолитиками*. Адренергические нервы высвобождают норадреналин в нейроэффекторных соединениях, в то же время адреналин и норадреналин выделяются мозговым веществом надпочечников.

Адренергические рецепторы были идентифицированы и разделены на α- и β-рецепторы и далее подразделены на α_1, α_2, β_1, β_2 и другие субтипы. α_2-адренорецепторы в основном расположены на пресинаптической мембране и модулируют высвобождение норадреналина, тогда как постсинаптические α_1-адренорецепторы опосредуют гладкомышечную вазоконстрикцию (Рис. 12-2). β_1-адренорецепторы находятся в основном в тканях сердца, а β_2-адренорецепторы обеспечивают релаксацию гладких мышц в некоторых органах. Адренергические нейроны подразделяются на (см. Рис. 12-1):

1. Постганглионарные симпатические нейроны
2. Некоторые интернейроны
3. Соответствующие центральные нейроны.

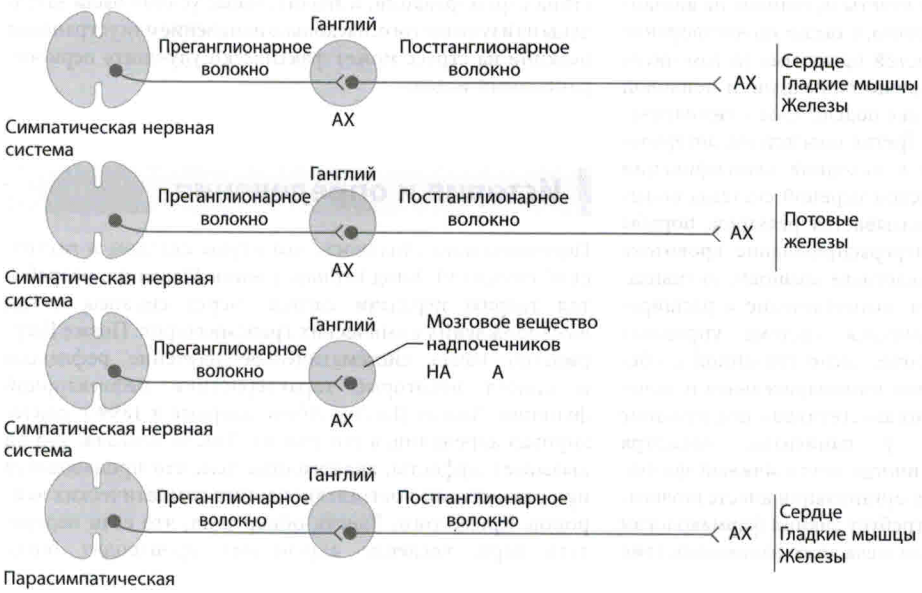

Рис. 12-1 Передача нервного импульса в автономной нервной системе. АХ – ацетилхолин; А – адреналин; НА – норадреналин

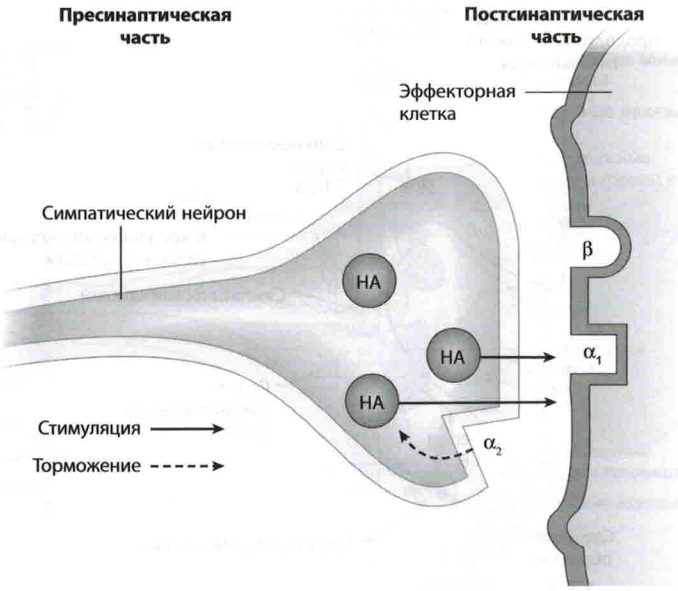

Рис. 12-2 Преганглионарные и постганглионарные α-рецепторы симпатической нервной системы. α_1-рецепторы расположены постсинаптически на мембране эффекторной клетки, в то время как α_2-рецепторы – пресинаптически на клеточной мембране симпатического нерва, иннервирующего эффекторную клетку. НА – норадреналин

Функциональная анатомия

Каждая ветвь АНС имеет своеобразный анатомический мотив, который повторяется на клеточном и молекулярном уровнях. Основная характеристика симпатической нервной системы – усиление ответа, тогда как ответ парасимпатической нервной системы – дискретный и узконаправленный. Энтеральная нервная система устроена нетопографически, как бы собственно для внутренних органов, и полагается на механизм химического кодирования с целью разделить нервы, выполняющие различные функции.

Симпатическая нервная система

Симпатическая нервная система исходит из спинного мозга в грудопоясничной области, от первого грудного до второго или третьего поясничного сегмента. Тела преганглионарных симпатических нейронов располагаются в рогах серого вещества спинного мозга (т.е. в срединно-латеральных столбах). Нервные волокна от этих клеточных тел распространяются на три типа ганглиев, сгруппированных в парные симпатические цепочки, различные непарные дистальные сплетения, а также терминальные или коллатеральные ганглии вблизи органа-мишени.

По обе стороны от позвоночника лежат 22 парных ганглия. Нервные стволы соединяют эти узлы друг с другом, а серые соединительные ветви связывают ганглии со спинномозговыми нервами. Преганглионарные волокна покидают спинной мозг в составе передних корешков, присоединяются к спинномозговым нервным стволам и входят в нервный узел на соответствующем уровне через белую (миелинизированную) соединительную ветвь. Покинув ганглий, постсинаптические волокна снова входят в спинномозговой нерв через серую (немиелинизированную) соединительную ветвь, а затем иннервируют пиломоторные и судомоторные (потовые железы) эффекторы, а также кровеносные сосуды скелетных мышц и кожи (Рис. 12-3). Симпатические постганглионарные волокна иннервируют туловище и конечности через спинномозговые нервы.

Симпатическая иннервация области головы и шеи, обеспечивающая вазомоторную, секреторную и пиломоторную функции, а также расширение зрачка, происходит из трех ганглиев шейной симпатической цепи. Преганглионарные волокна этих структур шеи отходят от верхних грудных сегментов. У 80% людей звездчатый узел образован слиянием нижнего шейного ганглия с первым грудным ганглием на каждой стороне.

Непарные превертебральные ганглии находятся в брюшной полости и полости таза кпереди от позвоночника и включают чревный, верхнее-брыжеечный, аорто-почечный и нижне-брыжеечный ганглии. Постганглионарные волокна, возникающие из синаптических связей верхних грудных симпатических волокон в позвоночных ганглиях, образуют терминальные сплетения: сердечное, пищеводное и легочное. Постганглионарные волокна от чревного, верхнего и нижнего брыжеечных сплетений иннервируют внутренние органы брюшной полости и таза (Рис. 12-4).

Ганглии третьего типа – терминальные или коллатеральные – маленькие, немногочисленные, располагаются рядом с органами-мишенями (например, рядом с мозговым веществом надпочечников). Мозговое вещество надпочечников и другие хромаффинные ткани гомологичны симпатическим ганглиям, и все они в процессе эмбриогенеза развиваются из нервного гребня. Однако, в отличие от симпатических постганглионарных волокон, мозговое вещество надпочечников выделяет адреналин и норадреналин.

Симпатические преганглионарные волокна относительно коротки, потому что симпатические ганглии, как правило, расположены близко к центральной нервной системе (ЦНС), но далеки от эффекторных органов; поэтому постганглионарные волокна проходят длинный путь до иннервируемого органа. Распределение диффузно и способно к усилению. Преганглионарные симпатические волокна могут проходить сквозь несколько узлов перед тем, как образовать синапс, и их терминальные волокна могут контактировать с большим количеством постганглионарных нейронов. Терминальные волокна преганглионарных

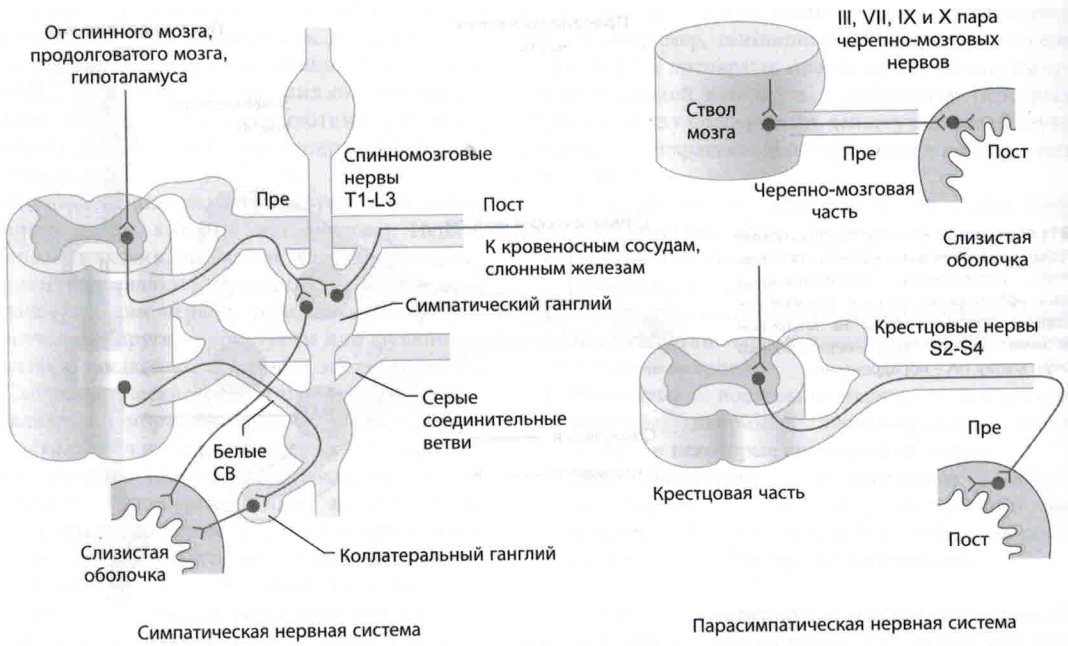

Рис. 12-3 Автономная нервная система. Пре – преганглионарный нейрон; Пост – постганглионарный нейрон; СВ – соединительные ветви. *(Из: Ganong W: The autonomic nervous system. In Ganong W [ed]: Review of Medical Physiology, 15th ed. Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1991, p 210.)*

аксонов могут образовывать синапсы с более чем 20 ганглиями, и одна клетка может быть обеспечена несколькими преганглионарными волокнами. Таким образом, преганглионарные симпатические волокна не только соединяются синаптически с ганглием на уровне их отхождения из спинного мозга, но также могут идти кверху и книзу к парным ганглиям. Следовательно, симпатический ответ не ограничивается сегментом, из которого берет свое начало стимул, обеспечивая тем самым усиленный, диффузный нервный разряд.

Парасимпатическая нервная система

Парасимпатическая нервная система начинается из III, VII, IX и X черепных нервов, а также из крестцовых сегментов спинного мозга. В отличие от симпатической нервной системы, ганглии парасимпатической нервной системы находятся в непосредственной близости от иннервируемых органов или внутри них. Такое расположение ганглиев делает парасимпатическую нервную систему более узконаправленной и менее сильной, чем симпатическая нервная система.

Преганглионарные волокна парасимпатической нервной системы происходят из трех областей центральной нервной системы – среднего мозга, продолговатого мозга и сакрального отдела спинного мозга. Волокна, начинающиеся в ядре Эдингера–Вестфаля* – ядре глазодвигательного нерва, проходят в среднем мозге к синапсу в ресничном ганглии. Этот проводящий путь иннервирует гладкие мышцы радужки и ресничной мышцы. В продолговатом мозге лежат парасимпатические компоненты нервов: лицевого (слезное ядро), языкоглоточного и блуждающего (дорсальное ядро). Лицевой нерв выделяет парасимпатические волокна барабанной струне, которая впоследствии образует синапсы в ганглиях подчелюстной или подъязычной желез, и большему поверхностному каменистому нерву, который образует синапс в небном ганглии. Языкоглоточный нерв образует синапсы в слуховом ганглии. Эти постганглионарные волокна иннервируют слизистые, слюнные и слезные железы, они также содержат сосудорасширяющие волокна.

Блуждающий нерв – самый важный из парасимпатических нервов, через него проходят практически три четверти всего трафика парасимпатической нервной системы. Он иннервирует сердце, трахеобронхиальное дерево, печень, селезенку, почки и весь желудочно-кишечный тракт, за исключением дистальной части толстой кишки. Преганглионарные волокна вагуса длинные, а постганглионарные – короткие. Большинство волокон блуждающего нерва не образует синапсов, пока не достигнет небольших ганглиев в или около внутренних органов грудной и брюшной полостей. Хотя парасимпатические нервы могут синаптировать с нервами эффекторных клеток в соотношении 1:1, вагусная иннервация ауэрбахова сплетения может соединять одно нервное волокно с 8 000 клеток.

Со второго по четвертый крестцовый сегменты спинного мозга формируют тазовые внутренностные нервы. Они образуют синапсы в терминальных ганглиях, связанных с прямой кишкой и мочеполовыми органами.

Энтеральная нервная система

Учитывая важность таких клинических явлений, связанных с анестезией, как тошнота и рвота, нарушение мочеиспускания и дефекации, становится удивительным, как мало известно о третьей части АНС. Энтеральная нервная система представляет собой сеть нейронов и поддерживающих их клеток, обнаруженных в пределах стенки органов желудочно-кишечного тракта, включая нейроны поджелудочной железы и желчного пузыря. Эта сеть содержит столько же нервных клеток, сколько и спинной мозг. Она происходит из нейробластов нервного гребня, которые мигрируют в желудочно-кишечный тракт по блуждающим нервам.

Одно из основных отличий энтеральной нервной системой от симпатической и парасимпатической частей АНС – чрезвычайно высокий уровень ее местной автоно-

* Якубовича *(Прим. пер.)*

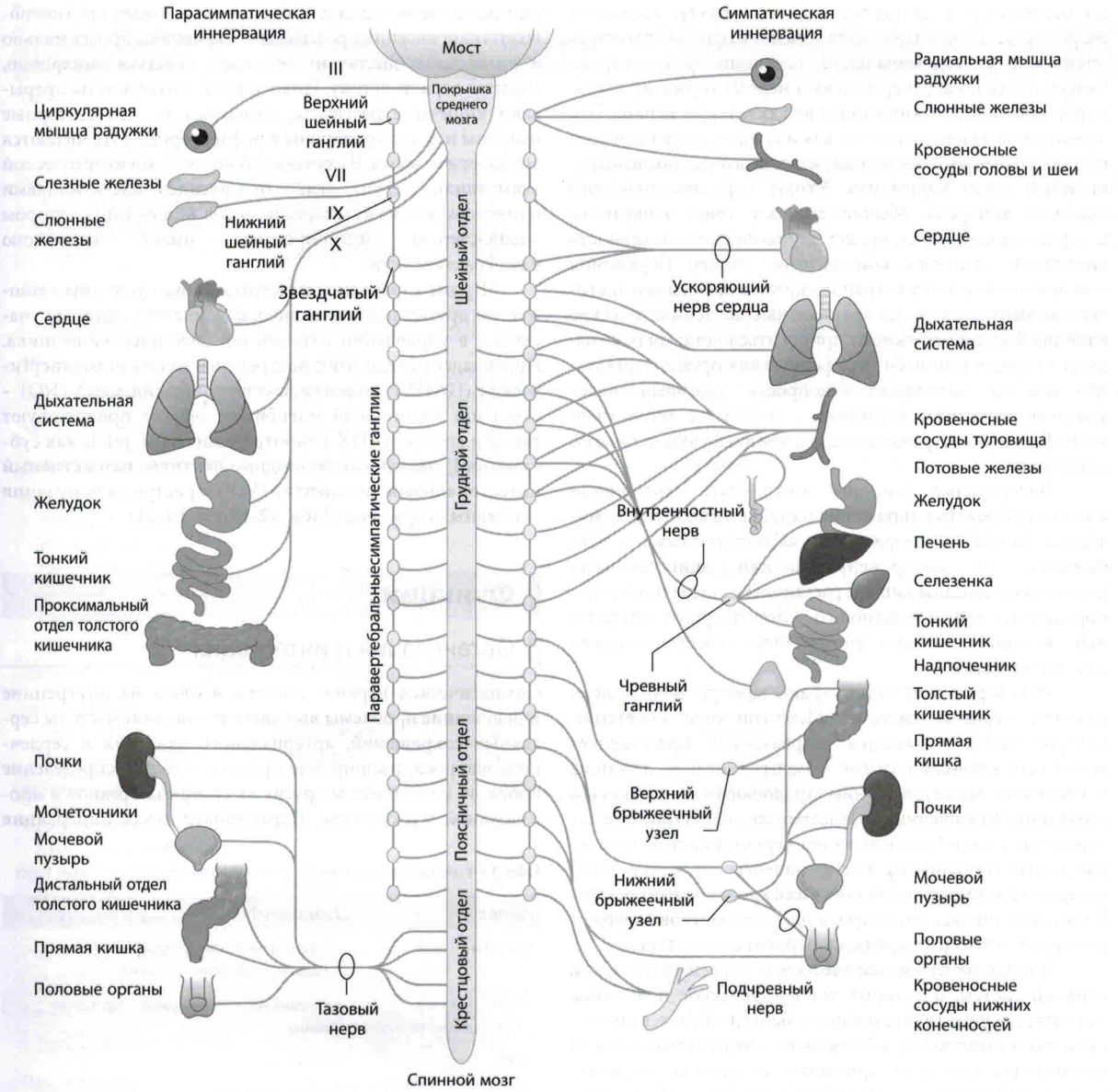

Рис. 12-4 Схема, демонстрирующая функциональную иннервацию автономной нервной системой периферических эффекторных органов и области происхождения периферических автономных нервов в спинном мозге. Хотя представлены обе цепи паравертебральных парасимпатических ганглиев, симпатическая иннервация периферических эффекторных органов представлена только справа, а парасимпатическая – только слева. Римскими цифрами в области покрышки ствола мозга обозначены черепные нервы, обеспечивающие парасимпатическую импульсацию к эффекторам головы, шеи и туловища. *(Из Ruffolo R: Physiology and biochemistry of the peripheral autonomic nervous system. In Wingard L, Brody T, Larner J, et al [eds]: Human Pharmacology: Molecular to Clinical. St. Louis, Mosby–Year Book, 1991, p 77.)*

мии. Пищеварение и перистальтика сохраняются даже после травмы спинного мозга или во время спинальной анестезии, хотя функция сфинктеров может быть нарушена.

Хотя активность кишечника носит дискретный характер, она находится под постоянным влиянием симпатической и парасимпатической нервных систем. Симпатические преганглионарные волокна от T8 до L3 снижают активность кишечника через чревный, верхний и нижний брыжеечные ганглии; спинальная и эпидуральная анестезия, захватывающие среднегрудной уровень, устраняют это влияние и позволяют тонкому кишечнику сократиться, что обеспечивает более приемлемые условия для проведения операции в сочетании с глубоким расслаблением мускулатуры, свойственным спинальной анестезии. Сфинктеры при этом находятся в расслабленном состоянии, а перистальтика обычно активна.

Норадреналин в кишечнике – трансмиттер постганглионарных симпатических нейронов, снабжающих кишечник. Например, если содержимое верхней части кишечника становится чрезмерно кислым или гиперосмолярным, включается адренергически-опосредованный энтерогастральный рефлекс, снижающий скорость опорожнения желудка. Адренергические нейроны, которые идут к ганглиям мышечного слоя желудочно-кишечного тракта от грудного и поясничного сегментов спинного мозга, как правило, неактивны, когда человек находится в состоянии покоя. Рефлекторные пути, внутренние и внешние

по отношению к пищеварительному тракту, вызывают разряд этих нейронов. Когда внутренние органы травмируются в ходе абдоминальной операции, рефлекторная импульсация по адренергическим нервам тормозит двигательную активность кишечника на длительный период. Это адренергическое торможение, как полагают, лежит в основе распространенного состояния, известного как послеоперационный парез кишечника. Утрата парасимпатического нервного контроля обычно снижает тонус кишечника и перистальтику, но со временем повышенная активность кишечного сплетения компенсирует утрату. Поражения спинного мозга могут устранить крестцовую парасимпатическую импульсацию, но краниальные парасимпатические влияния будут по-прежнему приноситься ветвями блуждающего нерва к ганглиям периферических органов; дилятация толстого кишечника и копростаз (который может ускорить развитие гипертензии у больных с автономной дисрефлексией) встречаются чаще, чем дисфункция тонкого кишечника.

Энтеральные нейроны могут быть сенсорными и мониторировать напряжение в стенке кишки или химический состав ее содержимого; ассоциативными и действовать как интернейроны или двигательными и сокращать мышцы кишки, расширять сосуды или транспортировать воду и электролиты. Мотонейроны энтеральной нервной системы могут быть возбуждающими или тормозными.

Некоторые сплетения играют важную роль в энтеральной нервной системе. Межмышечное сплетение, которое также называется ауэрбаховым, представляет собой сеть нервных волокон и малых ганглиев, лежащих в плоскости между внешним продольным и кольцевым слоями мышц кишечника. Подслизистое сплетение (мейсснерово сплетение) состоит из тел нервных клеток, глиальных клеток и глиальных и нейрональных отростков, но не содержит соединительной ткани или кровеносных сосудов. В ганглиях множество нейрональных отростков содержат пузырьки, в которых хранятся нейротрансмиттеры.

В отличие от симпатической и парасимпатической нервной систем, в которых топографическое положение позволяет осуществлять избирательное действие, в кишечнике это анатомически невозможно, в этом случае важную организационную роль принимает на себя альтернативный способ химического кодирования функций. Сочетание аминов и пептидов и их относительные концентрации в энтеральном нейроне определяют его функции.

Ацетилхолин, основной возбуждающий триггер внесфинктерной части энтеральной нервной системы, вызывает мышечное сокращение. Холинергические нейроны играют несколько ролей в энтеральной нервной системе, обеспечивая возбуждение наружной мышцы, активацию двигательных нейронов, увеличивающих секрецию воды и электролитов, а также стимуляцию клеток желудка. Нейрональный контроль моторики желудочно-кишечного тракта опосредован двумя типами моторных нейронов: возбуждающими и тормозными. Эти нейроны действуют согласованно на циркулярный гладкомышечный слой кишечной стенки в сфинктерных и несфинктерных зонах по всему пищеварительному тракту и иннервируют мышцы желчевыводящих путей и мышечный слой слизистой оболочки. Хотя возбуждающие нейроны иннервируют внешний продольный мышечный слой, роль тормозных нейронов в иннервации данного слоя не до конца определена. Энтеральные двигательные нейроны, действующие на циркулярный мышечный слой тонкой и толстой кишки, активируются местными рефлекторными путями, находящимися в стенке кишки. Растяжение вызывает противоположно направленные рефлексы – сокращение проксимально и релаксацию дистально, которые, действуя синхронно, создают перистальтику. Никотиновые антагонисты прерывают кишечные рефлексы, доказывая то, что сенсорные нейроны или интернейроны в рефлекторной дуге являются холинергическими. В случаях избыточной холинергической стимуляции, таких как отравление инсектицидами или «сверхреверсия» миорелаксантов, кишечник (в котором холинэстераза ингибирована) имеет тенденцию к гиперактивности.

Кроме адреналина и ацетилхолина, существует множество других нейроактивных соединений, которые участвуют в управлении автономной функцией кишечника. Преобладает среди этих неадренергических нехолинергических (НАНХ) нейротрансмиттеров оксид азота (NO) – основной эндогенный ингибитор, однако присутствуют также и другие НАНХ-нейротрансмиттеры, такие как субстанция Р, различные опиоидные пептиды, вазоактивный интестинальный полипептид (VIP) и растущая популяция пептидных гормонов (Табл. 12-1) (см. Гл. 31).

Функции

Организация и интеграция

Симпатическая нервная система в ответ на внутренние или внешние проблемы вызывает увеличение частоты сердечных сокращений, артериального давления и сердечного выброса, расширение бронхов и перераспределение крови от кишечника и других внутренних органов к произвольной мускулатуре. Парасимпатическая иннервация

Табл. 12-1 Нейропептиды и их воздействие на желудочно-кишечный тракт

Пептид	Действие(я)
Бомбезин	Множественные стимулирующие эффекты (включая выделение гастрина)
Кальцитонин-ген родственный пептид	Секреция кислоты желудком, сокращение мышц
CCK8	Неизвестно
Динорфин	Опиатные эффекты
Эндотелин-1	Вазоконстрикция
Галанин	Сокращение мышц
Лей-энкефалин	Опиатные эффекты
Мет-энкефалин	Опиатные эффекты
Нейромедин U	Сокращение мышц, вазоконстрикция
Нейропептид Y	Вазоконстрикция
Гипофизарная аденилатциклаза	Аденилатциклазу активирующий пептид Гипофизарная аденилатциклаза
Пептид гистидин-метионин	Расслабление мышц, секреция
Соматостатин	Множественные тормозные эффекты (включая подавление гастрина)
Субстанция Р	Вазодилятация, сокращение мышц
Вазоактивный интестинальный полипептид	Вазодилятация, расслабление мышц, секреция

Модифицировано из: Bishop A, Polak J: The gut and the autonomic nervous system. In Mathias C, Bannister R (eds): Autonomic Failure: A Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System, 4th ed. Oxford, Oxford University Press, 1999, p 120

Табл. 12-2 Реакции, вызываемые в эффекторных органах стимуляцией симпатических и парасимпатических нервов

Эффекторный орган	Адренергическая реакция	Вовлекаемый рецептор	Холинергическая реакция	Доминирующая реакция (А или Х)
Сердце				
Частота сокращений	Увеличение	β_1	Снижение	Х
Сила сокращений	Увеличение	β_1	Снижение	Х
Кровеносные сосуды				
Артерии (бóльшая часть)	Вазоконстрикция	α_1		А
Скелетные мышцы	Вазодилятация	β_2		А
Вены	Вазоконстрикция	α_2		А
Бронхиальное дерево	Бронходилятация	β_2	Бронхоконстрикция	Х
Капсула селезенки	Сокращение	α_1		А
Матка	Сокращение	α_1	Вариабельна	А
Семявыносящий проток	Сокращение	α_1		А
Капсула простаты	Сокращение	α_1		А
Желудочно-кишечный тракт	Расслабление	α_2	Сокращение	Х
Глаз				
Радиальная мышца (радужная оболочка)	Сокращение (мидриаз)	α_1		А
Циркулярная мышца (радужная оболочка)			Сокращение (миоз)	Х
Ресничная мышца	Расслабление	β	Сокращение (аккомодация)	Х
Почка	Секреция ренина	β_1		А
Мочевой пузырь				
Мышца-детрузор	Расслабление	β	Сокращение	Х
Треугольник и сфинктер	Сокращение	α_1	Расслабление	А, Х
Мочеточники	Сокращение	α_1	Расслабление	А
Выделение инсулина поджелудочной железой	Снижение	α_2		А
Жировые клетки	Липолиз	β_1		А
Гликогенолиз в печени	Увеличение	α_1		А
Гладкие мышцы волосяных фолликулов	Сокращение (пилоэрекция)	α_1		А
Секреция слизистой носа			Повышение	Х
Слюнные железы	Увеличение секреции	α_1	Повышение секреции	Х
Потовые железы	Увеличение секреции	α_1	Повышение секреции	Х

Из Ruffolo R: Physiology and biochemistry of the peripheral autonomic nervous system. In Wingard L, Brody T, Larner J, et al (eds): Human Pharmacology: Molecular to Clinical. St. Louis, Mosby–Year Book, 1991, p 77
А – адренергическая реакция; Х – холинергическая реакция

функционирует в первую очередь с целью сохранить энергию и функцию органов, а также поддерживать вегетативные процессы.

Большинство органов человека имеют двойную иннервацию, управляясь как симпатической, так и парасимпатической системой, которые часто вызывают противоположные эффекты (Табл. 12-2)[1]. Стимуляция одной системы может приводить к возбуждающему эффекту в иннервируемом органе, стимуляция другой системы – к тормозному. Например, симпатическая стимуляция, действуя на сердце, увеличивает скорость и силу сокращения и улучшает проводимость атриовентрикулярного (АВ) узла, тогда как парасимпатическая стимуляция приводит к уменьшению частоты сердечных сокращений, сократимости предсердий и проводимости АВ-узла. Одна из двух систем обычно преобладает в контроле функции органа и таким образом обеспечивает ее «тонус покоя» (Табл. 12-3). В некоторых органах симпатическая система обеспечивает самостоятельную иннервацию – это, например, большинство кровеносных сосудов, селезенка и мышцы-пилоэректоры.

Для прогнозирования эффектов лекарственных препаратов необходимо понимать взаимодействие симпатической и парасимпатической систем в различных органах. Блокада симпатических функций демаскирует существующую парасимпатическую активность и наоборот. Например, введение атропина блокирует м-холинергический тонус покоя, доминирующий в иннервации сердца, и тогда тонус симпатической нервной системы, не встречая сопротивления, вызывает тахикардию. В клинике автономная денервация сердца происходит при трансплантации сердца, это может произойти при нейроаксиальной анестезии, диабете и ИМ, и она может быть оценена по изменению интервала между последовательными ударами сердца (т.е. по вариабельности сердечного ритма), являющегося мерой симпатовагального баланса.[2]

Edmond I Eger II
Перевод В.Н. Лазаревой
Редактор перевода А.М. Варвинский

21 Ингаляционные анестетики: поглощение и распределение

Ключевые моменты

1. Во время индукции и поддержания анестезии вентиляция, первый из пяти факторов, которые определяют концентрацию ингаляционного анестетика в легких, доставляет анестетик в легкие и тем самым увеличивает его альвеолярную концентрацию.
2. Поглощение анестетика кровью в легких противодействует эффекту вентиляции путем удаления анестетика из легких с током крови.
3. Повышенная вдыхаемая концентрация анестетика снижает эффект поглощения (концентрационный эффект), и при 100% вдыхаемой концентрации поглощение больше не противодействует эффекту вентиляции.
4. Метаболизм анестетиков может усилить их поглощение.
5. Поглощение анестетика может быть усилено перемещением анестетика между тканями (межтканевая диффузия), а именно из хорошо кровоснабжаемых тканей (напр., кишечник) в ткани с меньшим кровотоком и высокой емкостью для анестетика (напр., брыжеечный жир).
6. Три фактора определяют поглощение кровью: растворимость (коэффициент распределения кровь-газ), легочный кровоток (сердечный выброс) и разница между парциальным давлением анестетика в легких и в поступающей в легкие венозной крови.
7. Растворимость определяет отличие анестетиков друг от друга в том плане, что более низкая растворимость обеспечивает более быстрый выход из анестезии.
8. Изменения в вентиляции и распределение вентиляции, сердечный выброс (и его распределение) и скорость газотока предсказуемо изменяют концентрацию анестетика.

Современный анестезиолог оперативно достигает достаточной для хирургического вмешательства концентрации анестетика в ЦНС, и поддерживает ее используя методы и препараты, которые обычно обеспечивают быстрый выход из анестезии. Достижение достаточной концентрации анестетика требует его адекватной доставки, не приводящей к чрезмерному угнетению ЦНС. Понимание факторов, регулирующих зависимость между доставкой анестетика и концентрациями его в тканях мозга (или сердца, или мышечной ткани) позволяет добиться оптимального пути проведения общей анестезии.

Взаимосвязь между вдыхаемой и альвеолярной концентрациями анестетика

Из этапов от подачи анестетика до достижения определенного парциального давления анестетика в тканях мозга наиболее важным является этап между вдыхаемым и альвеолярным газом. Альвеолярное парциальное давление определяет парциальное давление анестетика во всех тканях организма: все они начинают приближаться к альвеолярному парциальному давлению и в конечном счете уравниваться с ним. Используя высокую скорость газотока (и, следовательно, нереверсивный дыхательный контур), анестезиолог может точно контролировать парциальное давление анестетика во вдыхаемой газовой смеси.

Эффект вентиляции

Два фактора, определяющие, как быстро альвеолярная концентрация анестетика (F_A) будет приближаться к концентрации анестетика во вдыхаемой газовой смеси (F_I) это сама по себе концентрация анестетика во вдыхаемой газовой смеси (см. «Концентрационный эффект») и альвеолярная вентиляция. Вентиляция оказывает мощный эффект. При индукции, не встречающей противодействия, эффект вентиляции быстро повышает альвеолярную концентрацию (т.е. F_A/F_I быстро приближаются к 1). То же самое происходит с кислородом во время проведения преоксигенации. Обычно 95% или более высокая концентрация кислорода достигается в течение 2 *мин* или менее, при использовании нереверсивных (или с высоким газотоком) систем (Рис. 21-1).

Однако отношение F_A/F_I для ингаляционных анестетиков не сходно с отношением F_A/F_I для кислорода.

Табл. 21-1 Коэффициенты распределения при 37°C

Анестетик	Кровь-газ	Мозг-кровь	Печень-кровь	Почки-кровь	Мышцы-кровь	Жир-кровь
Десфлуран	0,45	1,3	1,4	1,0	2,0	27
Закись азота	0,47	1,1	0,8	—	1,2	2,3
Севофлуран	0,65	1,7	1,8	1,2	3,1	48
Изофлуран	1,4	1,6	1,8	1,2	2,9	45
Энфлуран	1,8	1,4	2,1	—	1,7	36
Галотан	2,5	1,9	2,1	1,2	3,4	51
Диэтиловый эфир	12	2,0	1,9	0,9	1,3	5
Метоксифлуран	15	1,4	2,0	0,9	1,6	38

Данные из использованной литературы[1-8]

В отличие от кислорода заметные количества ингаляционных анестетиков поглощаются, потому что растворимость их намного превышает растворимость кислорода (или азота). При низких вдыхаемых концентрациях, баланс между доставкой анестетика и его удалением вследствие поглощения определяет отношение F_A/F_I. Эта взаимосвязь является простой. К примеру, если поглощение удаляет треть вдыхаемых молекул анестетика, F_A/F_I равняется двум третям; если поглощение удаляет две трети вдыхаемых молекул, F_A/F_I равняется трети.

Факторы, определяющие поглощение анестетика

Три фактора определяют поглощение анестетика: растворимость (λ), сердечный выброс (Q) и альвеолярно-венозная разница по парциальному давлению ($P_A - P_v$).[1] Поглощение равно произведению этих факторов λ x Q x ($P_A - P_v$), разделенных на барометрическое давление.

Поскольку поглощение является произведением этих факторов, а не суммой, если один из факторов будет стремиться к нулю, поглощение будет стремиться к нулю, и вентиляция быстро приведет отношение F_A/F_I к 1,0. Таким образом, если растворимость низкая (как в случае с кислородом), если сердечный выброс стремится к нулю (как при выраженной депрессии миокарда или смерти) или если альвеолярно-венозная разница становится незначительной (как может произойти при необычно долгом течении анестезии), поглощение будет минимальным, и F_A/F_I будет составлять 1,0.

Растворимость

Коэффициент распределения характеризует относительное сродство анестетика к двум фазам и, следовательно, как анестетик распределяется между этими двумя фазами после того, как достигнуто равновесие. Коэффициент распределения кровь-газ (λ, или растворимость в крови) характеризует распределение анестетика между кровью и газом. Например, коэффициент распределения кровь-газ изофлурана составляет 1,4. Это означает, что концентрация изофлурана в крови в 1,4 раза превышает его концентрацию в альвеолярном газе. «Равновесие» означает отсутствие разницы в парциальном давлении (т.е. коэффициент распределения кровь-газ 1,4 не означает, что парциальное давление анестетика в крови в 1,4 раза выше, чем в альвеолярном газе). Коэффициент распределения может быть рассмотрен в другом смысле – он указывает на относительную емкость двух фаз. Таким образом, значение 1,4 означает, что в каждом миллилитре крови содержится в 1,4 раза больше изофлурана, чем в миллилитре альвеолярного газа.

Высокий коэффициент распределения кровь-газ приводит к большему поглощению анестетика и, соответственно, к более низкому отношению F_A/F_I. Поскольку парциальное давление анестетика в альвеолярном газе передается крови и затем всем тканям (особенно центральной нервной системе), рост парциального давления анестетика в центральной нервной системе может быть замедлен в случае высокой растворимости в крови используемого анестетика, такого как эфир или метоксифлуран. (Табл. 21-1).[1-8]

Именно задержка возрастания анестезирующего церебрального парциального давления способствовало изъятию таких высоко растворимых в крови анестетиков из анестезиологической практики. Даже умеренная растворимость изофлурана может замедлить индукцию в анестезию, если бы не использование избыточного давления анестетика – т.е. мы компенсируем поглощение анестетика подачей более высокой концентрации, чем мы надеемся достичь в альвеолах, а именно 2% изофлурана для достижения альвеолярной концентрации в 1%.

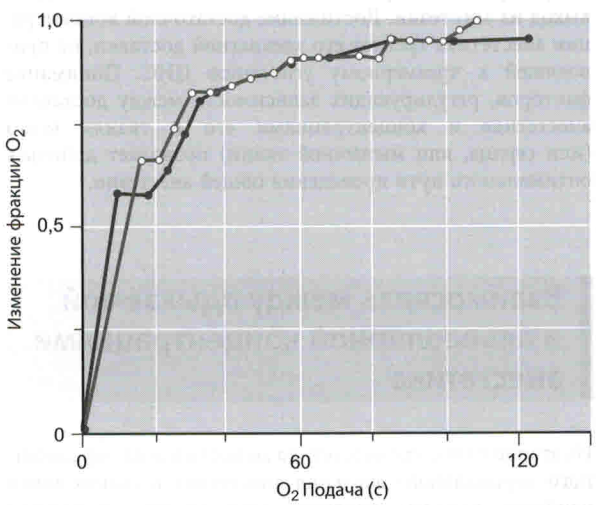

Рис. 21-1 Концентрация кислорода, измеренная у двоих пациентов, дышавших через маску. Изменение на 63% было достигнуто через 30 *сек*, на 86% – через 1 *мин*, и от 95 до 98% было достигнуто через 2 *мин*. *(Из Eger EI II [неопубликованные данные].)*

Сердечный выброс

Эффект изменения сердечного выброса интуитивно понятен. Если больше крови проходит через легкие, больше крови способно удалять анестетик и таким образом снижать отношение F_A/F_I. Для изучающих закономерности поглощения и распределения это может показаться противоречием. Казалось бы, чем больше анестетика было взято и чем быстрее доставлено к тканям, тем быстрее будет расти парциальное давление анестетика в тканях. В каком-то смысле так и есть: увеличение сердечного выброса ускоряет достижение равновесия парциальных давлений анестетика в тканях и артериальной крови.[9] Однако это рассуждение игнорирует более низкое соотношение F_A/F_I, наблюдаемое при нормальном сердечном выбросе. Парциальное давление анестетика в центральной нервной системе не может превышать парциальное давление в крови и, таким образом, более низкое F_A/F_I приводит к более низкому парциальному давлению анестетика в тканях мозга – хотя это более низкое парциальное давление может быть достигнуто быстрее.

Эффект изменения сердечного выброса аналогичен эффекту изменения растворимости. Как уже отмечалось, удвоение растворимости удваивает емкость того же объема крови. Удвоение сердечного выброса также будет удваивать емкость, но в данном случае путем удвоения объема крови, контактировавшей с анестетиком.

Альвеолярно-венозный градиент

Альвеолярно-венозный градиент парциального давления анестетика, или разница между парциальным давлением анестетика в альвеолярном газе и в венозной крови, является следствием поглощения анестетика тканями. Если бы не было этого поглощения, поступающая в легкие венозная кровь содержала бы столько же анестетика, сколько покидающая легкие артериальная кровь. Т.е. альвеолярно(артериально)-венозная разница парциального давления была бы равна нулю. Предположение, что альвеолярное и артериальное парциальное давление анестетика равны, разумно у обычных пациентов, не имеющих препятствий для диффузии анестетика из альвеол в легочный капиллярный кровоток и вентиляционно-перфузионных нарушений. Позднее мы рассмотрим влияние вентиляционно-перфузионных нарушений на поглощение анестетика.

Факторы, влияющие на то, какая часть анестетика будет поглощена из крови, проходя через определенные ткани, аналогичны факторам, которые регулируют поглощение анестетика в легких: растворимость в ткани, тканевый кровоток, разница парциальных давлений анестетика в артериальной крови и в ткани. Опять же, поглощение является результатом этих трех факторов. Если один какой-то фактор приближается к нулю, к нулю приближается и поглощение. В последующих параграфах обсуждаются характеристики каждого из этих факторов и то, как поглощение анестетика отдельными тканями может быть суммировано для получения венозного компонента артериально-венозной разницы парциальных давлений.

Коэффициенты распределения кровь-газ для различных анестетиков находятся в пределах от 0,45 для десфлурана до 15 для метоксифлурана (см. Табл. 21-1), с 33-кратной разницей. Значения же коэффициентов распределения кровь-ткань (т.е. растворимость в ткани) лежат в диапазоне от 1 до 2 для всей мышечной ткани за исключением скелетной мускулатуры, для которой они составляют от 2 до 3,4 (см. Табл. 21-1), – таким образом, различные мышечные ткани имеют аналогичную емкость на миллилитр ткани. Иначе говоря, данный анестетик обладает примерно одинаковым сродством к мышечной ткани и крови. Как и коэффициент распределения газ-кровь, коэффициент распределения кровь-ткань характеризует соотношение концентраций анестетика в равновесии между двумя фазами. Например, коэффициент распределения мозг-кровь для изофлурана составляет 1,6 и это означает, что 1 $см^3$ ткани мозга может содержать в 1,6 раза больше изофлурана, чем 1 $см^3$ крови при одинаковом парциальном давлении изофлурана.

Мышечные ткани отличаются в отношении объема мышечной ткани к объему проходящей через ткань крови. Больший объем ткани относительно кровотока (как в случае с мышечной тканью) имеет два последствия. Во-первых, большая тканевая емкость увеличивает поступление анестетика (больше теряется) из крови в ткань. Во-вторых, требуется больше времени, чтобы насытить анестетиком ткань с большей емкостью (т.е. требуется больше времени для достижения равновесия парциального давления анестетика в ткани и в артериальной крови). Таким образом, большой объем ткани относительно кровотока поддерживает разницу парциального давления анестетика между артериальной кровью и тканью (и, следовательно, поглощение анестетика) в течение более длительного времени. В отличие от этого в ткани мозга, с ее высокой перфузией на кубический сантиметр ткани, парциальное давление анестетика в крови и в ткани быстро уравновешивается. В расчете на кубический сантиметр, перфузия мышечной ткани в 20 раз превышает перфузию ткани мозга, и из этого следует, что достижение равновесия парциального давления для мышечной ткани займет в 20 раз больше времени. Коэффициент распределения мышцы-кровь по сравнению с коэффициентом распределения мозг-кровь является причиной дополнительной задержки. Например, коэффициент распределения мышцы-кровь для севофлурана составляет 3,1 и означает, что 100 $см^3$ мышечной ткани имеют емкость в 310 *мл* крови, а коэффициент распределения мозг-кровь составляет 1,7. Таким образом, установление равновесия не просто в 20 раз дольше, оно в 20 х 3,1/1,7, т.е. в 36 раз дольше, чем для ткани мозга.

Коэффициент распределения ткань-кровь значительно превышает 1 для более сильнодействующих анестетиков (см. Табл. 21-1). Коэффициент распределения жир-кровь варьирует в диапазоне от 2,3 (закись азота) до 48 (севофлуран). Т.е. каждый кубический сантиметр жировой ткани содержит в 2,3 раза больше закиси азота или в 48 раз больше севофлурана, чем миллилитр крови с тем же парциальным давлением закиси азота или севофлурана. Эта огромная емкость жировой ткани для ингаляционных анестетиков означает, что бóльшая часть анестетика, содержащегося в крови, перфузирующей жировую ткань, перейдет в жировую ткань. Хотя бóльшая часть анестетика перейдет из крови в жировую ткань, парциальное давление анестетика в ней будет расти медленно, поскольку жировая ткань имеет большую емкость и низкий кровоток на кубический сантиметр.

Группы тканей

Алгебраическая сумма поглощения отдельными тканями определяет альвеолярно-венозную разницу парциальных давлений и, следовательно, поглощение в легких. Однако нам не нужно анализировать каждую ткань по отдельности, чтобы получить алгебраическую сумму, вместо этого мы можем сгруппировать ткани по их перфузии и растворимости в них анестетика (т.е. по показателям, которые определяют длительность сохранения разницы парциаль-

ного давления анестетика в крови и в ткани). При этом выделяются четыре группы тканей (Табл. 21-2).[1]

Мозг, сердце, печень, почки, эндокринные железы составляют группу богато васкуляризованных тканей. Эти органы составляют менее 10% от веса тела, но получают 75% сердечного выброса. Высокая перфузия приводит к некоторым особенностям. Интенсивный кровоток позволяет этой группе тканей получать относительно большой объем анестетика в ранние моменты индукции. Однако из-за небольшого объема ткани относительно перфузии быстро достигается равновесие между количеством анестетика в этой группе тканей и доставляемым с артериальной кровью. Время достижения полуравновесия (т.е. время, когда парциальное давление анестетика в группе хорошо васкуляризованных тканей равно половине парциального давления анестетика в артериальной крови) варьирует от 1 *мин* для закиси азота до 2 *мин* для севофлурана (т.к. у севофлурана выше коэффициент растворимости кровь-ткань – см. Табл. 21-1). Для достижения равновесия парциального давления анестетика в этой группе тканей и артериальной крови более чем на 90% требуется от 4 до 8 *мин*. Таким образом, после 8-й минуты поглощение анестетика в группе хорошо васкуляризованных тканей слишком мало (т.е. разница парциальных давлений слишком мала), чтобы влиять на альвеолярную концентрацию. В течение значительного периода времени после 8 *мин* наибольшее количество анестетика поглощается группой мышечных тканей.

Мышцы и кожа, составляющие группу мышечных тканей (МТ), имеют схожие характеристики кровотока и растворимости. Наиболее низкая перфузия (около 3 *мл* крови на 100 $см^3$ ткани в *мин*) отличает МТ от группы хорошо васкуляризованных тканей (70 *мл* на 100 $см^3$ ткани в *мин*). Хотя МТ составляет около половины массы тела, она получает лишь 1 *л/мин* кровотока в покое. Т.е. количество доставляемого к мышечным тканям анестетика составляет четверть от того количества, которое доставляется к хорошо васкуляризованным тканям, и изначально МТ получает только четверть от общего количества анестетика. Большой объем перфузии означает, что: (1) во время индукции доставленный к МТ анестетик удаляется из МТ потоком крови, и (2) МТ продолжает забирать анестетик из поступающей крови в течение длительного времени. Время достижения полуравновесия колеблется от 20-25 *мин* (закись азота) до 70-80 *мин* (севофлуран и изофлуран). Таким образом, еще долгое время после достижения равновесия в группе хорошо васкуляризованных тканей МТ продолжает поглощать значительное количество анестетика, и для достижения равновесия требуется от 2 до 4 *ч*.

Когда равновесие для группы мышечных тканей достигнуто, только жир (т.е. группа жировой ткани – ЖТ) продолжает активно поглощать анестетик. У обычного пациента жировая ткань составляет пятую часть массы тела, и кровоток в ней составляет около 400 *мл/мин* (т.е. перфузия на 100 $см^3$ жира приблизительно равна перфузии 100 $см^3$ мышечной ткани в состоянии покоя). Таким образом, во время первой поставки анестетика к тканям ЖТ получает только 40% от того количества анестетика, которое доставляется к МТ (т.е. кровоток в ЖТ составляет 40% от кровотока в МТ). Жировая ткань имеет гораздо большее сродство к анестетику, чем мышечная, что значительно удлиняет время поглощения ею анестетика. Время для достижения полуравновесия для жировой ткани составляет от 70-80 *мин* для закиси азота до 30 *ч* для севофлурана. Состояние равновесия для жировой ткани во время анестезии любым ингаляционным анестетиком недостижимо.

Осталось дать определение группе слабо васкуляризованных тканей. В нее входят связки, сухожилия, кости и хрящи (т.е. те ткани, в которых перфузия крайне мала или вовсе отсутствует). Отсутствие кровотока означает, что данная группа тканей не участвует в процессе поглощения анестетика, несмотря на то, что она составляет пятую часть массы тела.

Сумма факторов, определяющих рост отношения F_A/F_I

Теперь рассмотрим суммарное влияние вентиляции, объема тканей, растворимости и распределения кровотока на скорость возрастания F_A/F_I. Начальная скорость одинаково велика для всех препаратов, независимо от их растворимости (Рис. 21-2).[10,11] В начале анестезии эта скорость – результат отсутствия альвеолярно-венозной разницы парциального давления (в легких нет анестетика, чтобы создать градиент) и, следовательно, отсутствия поглощения. Без поглощения эффект вентиляции для создания резкого роста F_A/F_I беспрепятственен и рост вначале такой же, как был отмечен для кислорода (см. Рис 21-1). По мере того как вентиляция доставляет анестетик в альвеолы, постепенно увеличивается альвеолярно-венозная разница парциального давления. Связанный с этим рост поглощения анестетика начинает все сильнее противостоять положительному эффекту вентиляции на рост альвеолярной концентрации. В конечном счете, достигается приблизительный баланс между поступлением анестетика с вентиляцией и удалением его путем поглощения. Величина отношения F_A/F_I, при котором баланс достигнут, зависит от фактора растворимости в уравнении поглощения (см. выше уравнение для поглощения анестетика). Более высокая растворимость увеличивает поглощение при данной альвеолярно-венозной разнице парциального давления. Следовательно, первоначальный бурный рост F_A/F_I остановится на более низком уровне при использовании более растворимого препарата. Это отражается в виде первого «колена» кривой – выше для десфлурана, чем для севофлурана, выше для севофлурана, чем для изофлурана, выше для изофлурана, чем для метоксифлурана. Положение закиси азота обсуждаются ниже (см. «Эффект концентрации»). На 1 минуте F_A/F_I составляет приблизительно 0,6 для десфлурана, и это означает то, что поглощение удаляет 40% доставленного с вентиляцией десфлурана.

Табл. 21-2 Характеристика групп тканей

	Группа			
	Богато васкуляризованные	Мышцы	Жир	Слабо васкуляризованные
Процент от массы тела	10	50	20	20
Перфузия как процент от сердечного выброса	75	19	6	0

По материалам Eger EI II: Uptake of inhaled anesthetics: The alveolar to inspired anesthetic difference. In Eger EI II: Anesthetic Uptake and Action. Baltimore, Williams & Wilkins, 1974, pp 77-96

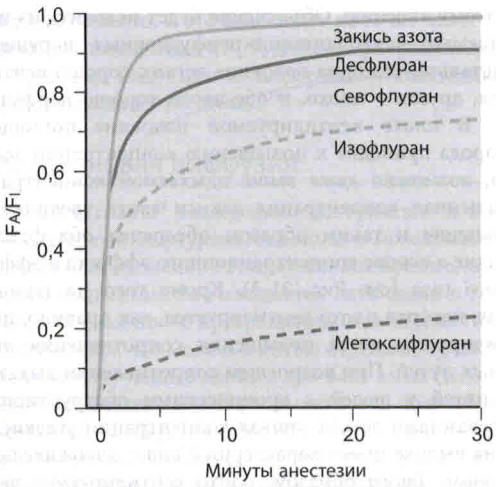

Рис. 21-2 Рост альвеолярной концентрации (FA) анестетика по отношению к вдыхаемой концентрации (FI) наиболее быстрый у наименее растворимого анестетика – закиси азота, и наиболее медленный у наиболее растворимого анестетика метоксифлурана. Данные исследований на человеке. *(Данные Yasuda N, Lockhart SH, Eger EI II, et al: Kinetics of desflurane, isoflurane, and halothane in humans. Anesthesiology 74:489-498, 1991; and Yasuda N, Lockhart SH, Eger EI II, et al: Comparison of kinetics of sevoflurane and isoflurane in humans. Anesth Analg 72:316-324, 1991.)*

Для сравнения – F_A/F_I для метоксифлурана составляет всего 6,5%, т.е. поглощается 93,5% доставленного с вентиляцией метоксифлурана.

Баланс, установившийся между вентиляцией и поглощением, не остается неизменным. F_A/F_I продолжает расти, хоть и не так быстро, как в первую минуту. Этот рост – следствие все большего снижения поглощения анестетика группой хорошо васкуляризованных тканей, до несущественного после 8-й минуты. Таким образом, после примерно 8 *мин* три четверти сердечного выброса, возвращающегося к легким (т.е. кровь, оттекающая от хорошо васкуляризованных тканей), содержат почти столько же анестетика, сколько содержали, покидая легкие. Последующее повышение парциального давления анестетика в венозной крови уменьшает альвеолярно-венозную разницу парциального давления и, следовательно, поглощение, тем самым позволяя вентиляции повышать альвеолярную концентрацию до второго «колена» примерно на 8-й минуте.

С прекращением активного поглощения группой хорошо васкуляризованных тканей основное поглощение идет в группах мышечной и жировой тканей. Медленный темп изменения разницы парциального давления анестетика между артериальной кровью и мышечной или жировой тканью приводит к постепенному подъему последней порции F_A/F_I, пока группа мышечных тканей и, еще медленнее, группа жировых тканей приближаются к равновесию с парциальным давлением анестетика в артериальной крови. Если бы графики были продлены на несколько часов, обнаружилось бы третье «колено», отмечающее достижение равновесия для группы мышечных тканей. После этого поглощение будет в основном зависеть от разницы парциального давления между артериальной кровью и жировой тканью.

Концентрационный эффект

Предыдущий анализ игнорирует влияние концентрационного эффекта на F_A/F_I. Концентрация анестетика на вдохе влияет и на скорость роста, и на уровень F_A/F_I .[12] Увеличение концентрации на вдохе увеличивает скорость подъема. При вдыхаемой концентрации в 100% скорость роста диктуется исключительно скоростью, с которой вентиляция приносит газ в легкие; т.е. на 100% вдыхаемой концентрации поглощение больше не противостоит уровню, до которого может подняться F_A/F_I. Причины такого эффекта вполне понятны. На 100% вдыхаемой концентрации поглощение анестетика создает пустоту в дыхательных путях, которая должна быть заполнена достаточным количеством газа, чтобы заместить газ поглощенный. Поскольку концентрация замещающего газа составляет 100%, поглощение не может изменить альвеолярную концентрацию. Это объясняет, почему рост F_A/F_I для закиси азота, показанный на Рис. 21-2, происходит более быстрыми темпами, чем для десфлурана, несмотря на их почти равные коэффициенты распределения кровь-газ: закись азота была дана с концентрацией на вдохе 70%, а десфлуран – 2%.

Концентрационный эффект является результатом действия двух факторов (Рис. 21-3).[13] Первый прямоугольник (см. Рис. 21-3A) представляет легкие, содержащие 80% (объемов на 100 объемов) закиси азота. Если половина этого газа будет поглощена, оставшиеся 40 объемов находятся в общих 60 объемах, до концентрации в 67% (см. Рис. 21-3B). Т.е. поглощение половины закиси азота не уменьшает ее концентрации вдвое, потому что оставшиеся газы получаются «сконцентрированы» в меньшем объеме. Если пустота, оставшаяся после поглощения 40 объемов, заполняется поступающим в легкие равным объемом газа, итоговая концентрация получается равна 72% (см. Рис. 21-3C).

Это объяснение было подвергнуто критике как чрезмерно упрощенное и игнорирующее реалии некоторых аспектов вентиляции.[14] Например, если вентиляция проводится в режиме ограничения вдоха по объему, увеличение вентиляции на вдохе лимитировано периодом экспираторной паузы. Спонтанная вентиляция минимизирует это ограничение. В любом случае, читатель должен знать, что, хотя Рис. 21-3 описывает основные факторы, влияющие на концентрацию (и эффект второго газа – см. следующий раздел), в реальности ситуация является более сложной.

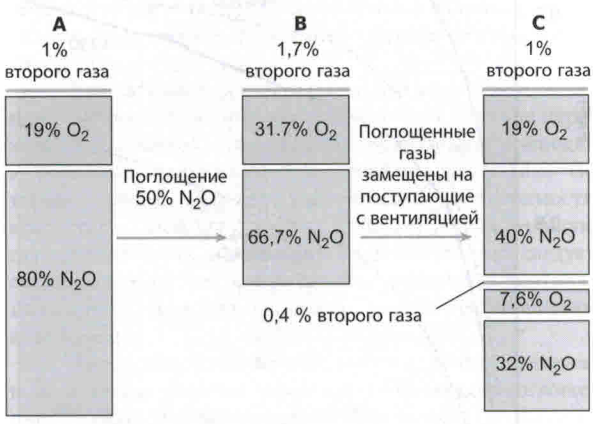

Рис. 21-3 Прямоугольник *слева* (**A**) представляет собой легкие, наполненные на 80% закисью азота плюс один процент второго газа. Поглощение 50% закиси азота не снижает вдвое ее концентрацию (**B**), потому что сокращение в объеме увеличивает тем самым ее концентрацию, а также концентрации всех «вторых» газов (кислорода и второго газа). Восстановление объема газа в легких за счет поступления газа с такой же концентрацией, как представлена в прямоугольнике **A**, будет увеличивать концентрацию закиси азота и добавлять второго газа к количеству, уже имеющемуся в легких (**C**). *(С изменениями по Stoelting RK, Eger EI II: An additional explanation for the second gas effect: A concentrating effect. Anesthesiology 30:273-277, 1969.)*