Persichini et al. Critical Care (2022) 26:150
https://doi.org/10.1186/s13054-022-04024-x

Critical Care

REVIEW Open Access

Venous return and mean systemic filling pressure: physiology and clinical applications

Romain Persichini[1*], Christopher Lai[2], Jean-Louis Teboul[2], Imane Adda[2], Laurent Guérin[2] and Xavier Monnet[2]

Venous return and mean systemic filling pressure: physiology and clinical applications

Romain Persichini , Christopher Lai , Jean-Louis Teboul , Imane Adda , Laurent Guérin , Xavier Monnet

Венозный возврат и среднее системное давление наполнения: физиология и клиническое применение

Перевод: Шукшин К.А., Горячев А.С.

Сокращения

Pmsf mean systemic filling pressure, среднее системное давление наполнения.

PR, preload responsiveness, чувствительность к преднагрузке

RAP, right atrial pressure, давление в правом предсердии

CO cardiac output сердечный выброс

VR Venous return, Венозный возврат

RVr resistance to venous return, сопротивлением венозному возврату ()

CVP, ЦВД центральное венозное давление

PEEP Positive end-expiratory pressure

PLR Passive leg raising

Abstract

Венозный возврат (ВВ, VR) – это приток крови из общей венозной сети к правым отделам сердца. В стабильном состоянии венозный возврат равен сердечному выбросу, поскольку венозная и артериальная системы работают последовательно. Однако, в отличие от артериальной, венозная сеть является ёмкостной системой с высокой растяжимостью (ёмкостью, комплайнсом). Суммарный объём венозной части сосудистого русла делят на ненапряжённый объём (unstressed volume) и напряжённый объём (stressed volume). Ненапряжённый объём (unstressed volume) – это объём первичного заполнения венозного русла он не влияет на давление в системе. Напряжённый объём (stressed volume) создаёт давление в венозной системе и влияет на венозный возврат. Ненапряжённый объём (unstressed volume) является резервом, который может быть использован для повышения

давления в кровеносном русле с помощью симпатической эндогенной или экзогенной стимуляции. Модель Гайтона описывает три фактора, определяющих венозный возврат: среднее системное давление наполнения (mean systemic filling pressure, Pmsf), давление в правом предсердии (right atrial pressure, RAP) и сопротивление венозному возврату (resistance to venous return, RVr). Недавно были разработаны новые методы для изучения этих факторов у постели больного. В этом обзоре, после напоминания о модели Гайтона и современных методах, используемых для ее исследования, мы покажем, как физиология Гайтона помогает понять влияние на сердечный выброс обычных методов лечения, применяемых у пациентов в критическом состоянии.

Keywords: Fluid therapy, Norepinephrine, Guyton, Heart–lung interactions, Mean systemic filling pressure

Вступление

При описании физиологии сердечно-сосудистой системы сердце и артериальная система часто рассматриваются как основные участники процесса циркуляции крови. Это ставит в центр парадигмы функцию сердца и ее детерминанты (преднагрузка, постнагрузка и сократительная способность), а также свойства артериальной системы (сопротивление и комплайнс). Однако любая попытка понять шок бессмысленна, если она не учитывает венозный возврат и его детерминанты.

В 1884 году Baylis и Starling разработали концепцию статического сосудистого давления при нулевом кровотоке, получившую название «среднее общее кровяное давление» [1]. В 1954 году Гайтон предложил модель венозного возврата и определил его детерминанты, включая «среднее системное давление наполнения» «mean systemic filling pressure» (Pmsf) [2-4]. Он описал каждое гемодинамическое состояние в зависимости от этих детерминант [3]. Эта модель вызвала споры [5-9], хотя она остается наиболее подходящей для описания патофизиологии недостаточности кровообращения [10].

В последние годы были разработаны методы, позволяющие оценить детерминанты, определяющие венозный возврат у постели больного. Они позволили провести несколько физиологических исследований, которые проводились уже не на животных, а на пациентах в критическом состоянии и после операций. Цель этого обзора – показать, как подобные исследования могут изменить нашу практику. После того, как мы вспомним основы физиологии, мы покажем, как эти новые исследования помогают понять эффективность наиболее распространенных методов лечения, которые мы используем при недостаточности кровообращения.

Какие факторы определяют величину сердечного выброса?

Один из способов понять, как функционирует сердечно-сосудистая система, – это представить, что именно давление, создаваемое левым желудочком, создает поток и продвигает кровь из аорты в правое предсердие [9]. Скорее всего, это мнение неточно.

Согласно теории Гайтона, сердечный выброс в первую очередь определяется венозным возвратом. Системный кровоток обеспечивается за счет разницы давления между венозным руслом с одной стороны, и правым предсердием — с другой. При этом сердце опорожняет правое предсердие, поддерживая низкое давление в правом предсердии right atrial pressure (RAP) (рис. 1). Таким образом, кровоток обеспечивается за счет потока крови из венозной системы (за счет венозного возврата), а не за счет выброса крови в артериальную сеть. Согласно этой теории, повышение давления в правом предсердии (RAP), препятствует венозному возврату. Гайтон предположил, что существует прямое давление, направленное в сторону правого предсердия, — среднее системное давление наполнения (mean systemic filling pressure, Pmsf). Это давление создаётся за счёт тонуса венозных сосудов.

Таким образом, роль сердца заключается в поддержании значительной разницы между Pmsf и давлением в правом предсердии (RAP): чем мощнее «насос», тем ниже RAP, тем больше разница между Pmsf и RAP и тем выше венозный возврат. При каждом сокращении сердце опорожняет правый желудочек, создавая возможность для нагнетания крови в правое предсердие за счёт тонуса венозной системы. Объём крови, покинувший венозную систему и поступивший в правые отделы сердца, затем через малый круг и левое сердце вновь поступает в артериальную систему [11]. Задача левых отделов сердца — создавать высокое давление выталкивая кровь в артериальное русло преодолевая высокое сосудистое сопротивление.

Какова роль венозной системы?

В соответствии с этой моделью Гайтона, основанной на важности венозного возврата, приток крови к правому предсердию обеспечивает не артериальное давление, а именно “среднее системное давление наполнения” (Pmsf). Чтобы объяснить это, необходимо учитывать, что вены и венулы представляют собой ёмкость для крови большого размера и с большим комплайнсом (податливостью).

Magder и De Varennes удачно сравнили сердечно-сосудистую систему с ванной, которая наполняется из-под крана и опорожняется через отверстие, расположенное в стенке ванны (выше уровня дна ванны) [12] (рис. 1). Поток из ванны, моделирующий венозный возврат, определяется только гидростатическим давлением воды над отверстием, а не давлением, подающим воду из крана, который моделирует сердечный выброс. В данной модели поток из крана в ванну моделирует сердечный выброс, то есть поток, наполняющий всё сосудистое русло (в модели весь объём ванны). В “модели ванны” венозная система играет роль ванны, а поток крови, то есть сердечный выброс, лишь заполняет ванну [12]. Гидростатическое давление, которое выталкивает воду из ванны, моделирует давление, создаваемое тонусом венозной системы. Объем, который растягивает вены (напряжённый объём (stressed volume), обеспечивает потенциальную энергию, генерирующую поток. Однако, как и любая упругая структура, например, воздушный шар, вены имеют объем покоя, который не напрягает их упругие стенки и не создает давления. Этот объем, который не участвует в формировании венозного возврата, называется ненапряженным объемом крови (unstressed blood volume). В моделях ванн

Magder и De Varennes ненапряженный объем крови (unstressed blood volume) соответствует объему воды под сливным отверстием. Любое дополнительное количество крови, поступающее в венозный резервуар, вызывает напряжение его стенок и повышает внутрисосудистое давление. Эта часть венозной крови (объем воды над отверстием) является напряженным объемом крови (stressed volume) (рис. 1).

Венозная система велика: у взрослого человека в ней содержится примерно 70% от общего объема крови, то есть 3,5 л [13], при этом около 70% приходится на органное сосудистое русло (splanchnic vascular bed) [14, 15]. Более того, венозная податливость (compliance) в 40 раз превышает артериальную [16]. У человека в нормальных условиях ненапряжённый объем крови составляет примерно 70% от общего объема крови [12]. Он представляет собой большой резерв первостепенной важности, который может быть задействован при повышении тонуса вен опосредованном α-адренергией [17, 18]. Это сужение вен перемещает часть ненапряженного объема крови (unstressed volume) в напряжённый объем крови (stressed volume) [15, 19].

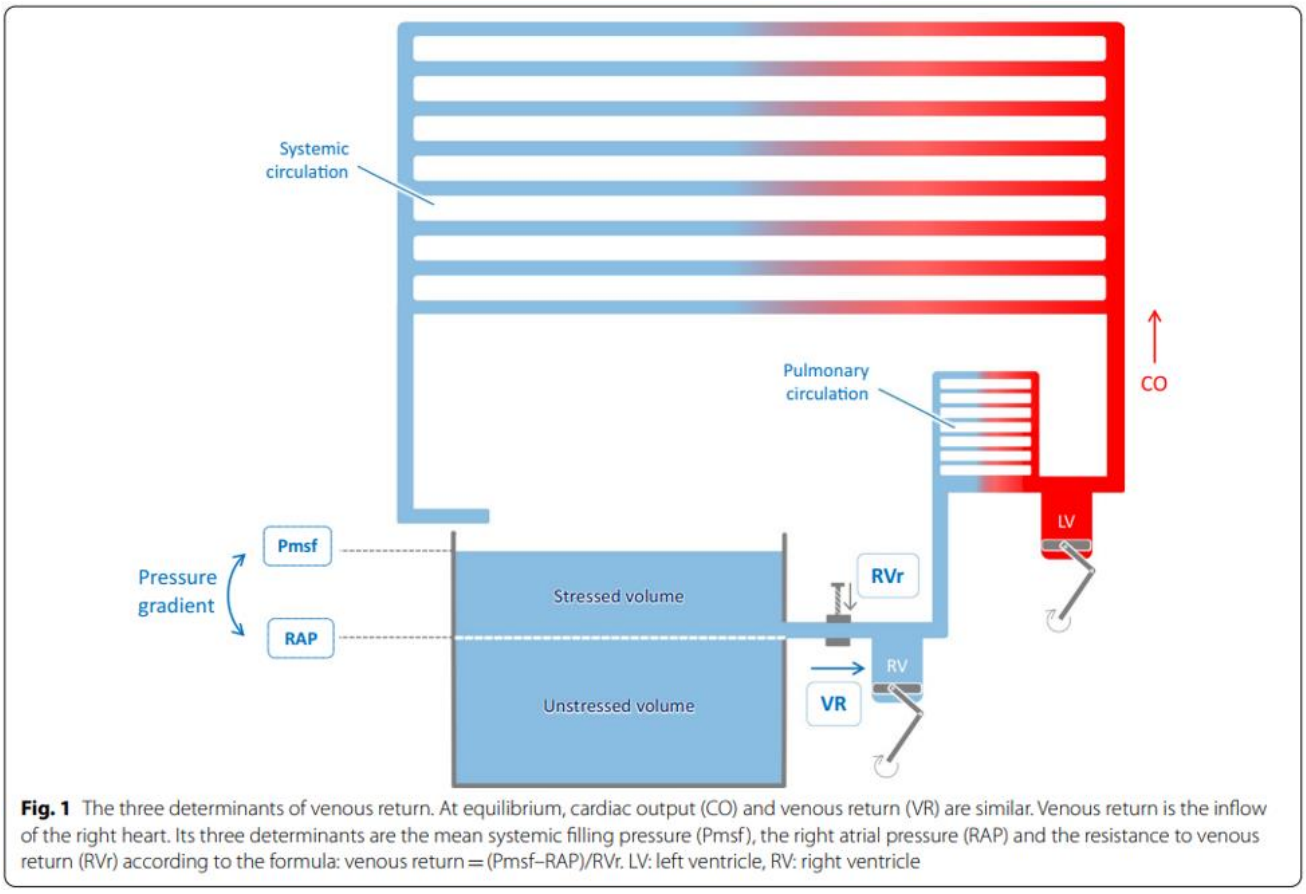


Fig. 1 The three determinants of venous return. At equilibrium, cardiac output (CO) and venous return (VR) are similar. Venous return is the inflow of the right heart. Its three determinants are the mean systemic filling pressure (Pmsf), the right atrial pressure (RAP) and the resistance to venous return (RVr) according to the formula: venous return = (Pmsf–RAP)/RVr. LV: left ventricle, RV: right ventricle

Рис. 1. Три детерминанты венозного возврата. В состоянии равновесия сердечный выброс cardiac output (CO) и венозный возврат venous return (VR) равны. Венозный возврат — это приток крови к правому предсердию. Три фактора, определяющих венозный возврат, — это среднее системное давление наполнения (Pmsf), давление в правом предсердии (RAP) и сопротивление венозному возврату (RVr) согласно формуле: ***VR =(Pmsf–RAP)/RVr****. На риснке обозначены LV (left ventricle) — левый желудочек, RV (right ventricle)— правый желудочек*

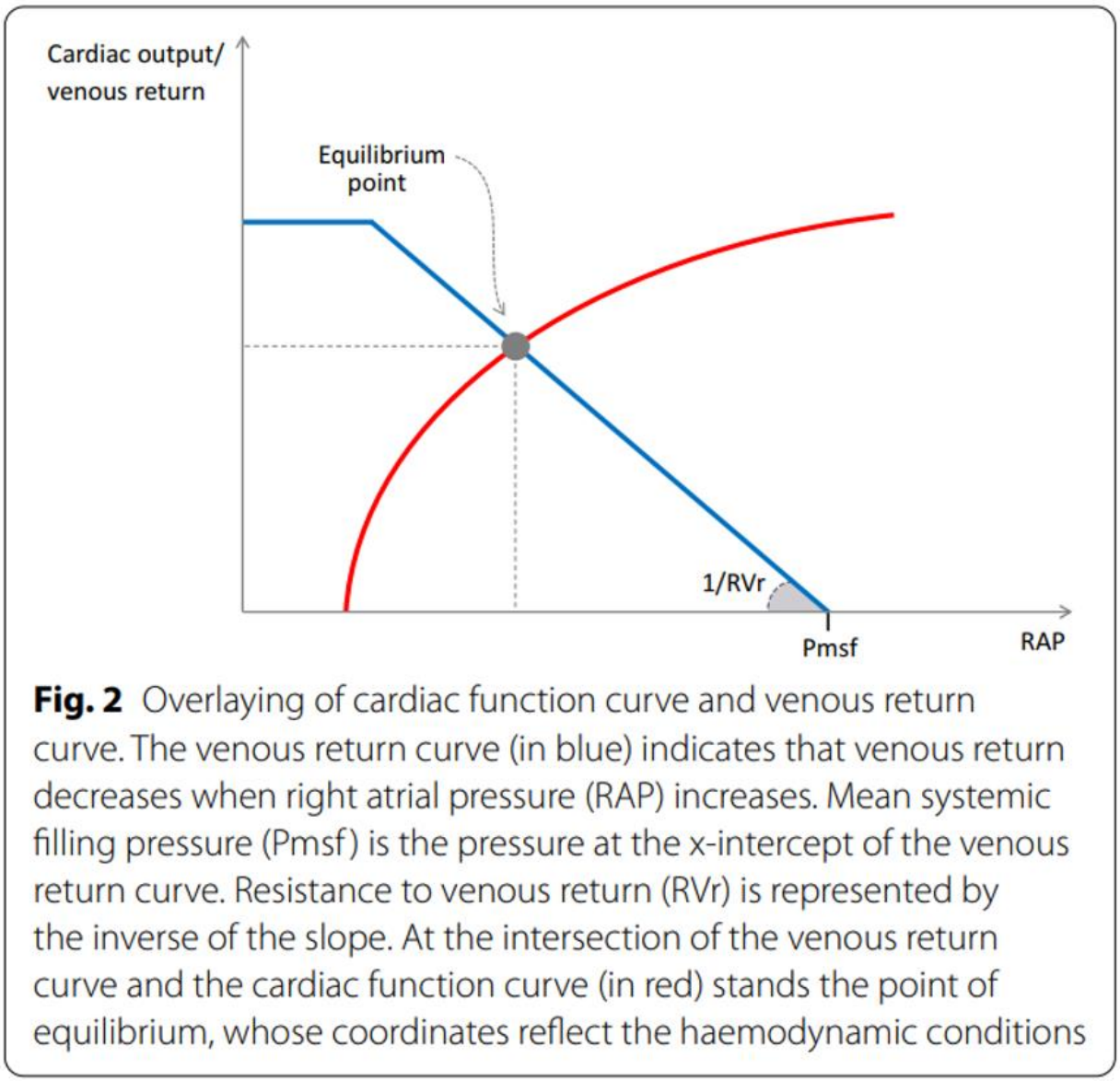


Fig. 2 Overlaying of cardiac function curve and venous return curve. The venous return curve (in blue) indicates that venous return decreases when right atrial pressure (RAP) increases. Mean systemic filling pressure (Pmsf) is the pressure at the x-intercept of the venous return curve. Resistance to venous return (RVr) is represented by the inverse of the slope. At the intersection of the venous return curve and the cardiac function curve (in red) stands the point of equilibrium, whose coordinates reflect the haemodynamic conditions

Рис. 2. Наложение кривой сердечной функции (Франка-Старлинга) на кривую венозного возврата. Кривая венозного возврата (синяя) показывает, что венозный возврат снижается при повышении давления в правом предсердии (RAP). Среднее системное давление наполнения (Pmsf) — это давление в точке пересечения с осью абсцисс (ось X) кривой венозного возврата. Сопротивление венозному возврату (RVr) представлено обратной величиной угла наклона. Точка пересечения кривой венозного возврата и кривой сердечной функции (красная) — это точка равновесия, координаты которой отражают гемодинамические условия.

Каковы факторы, определяющие венозный возврат?

Кривая венозного возврата

Венозный возврат – это поток крови, проходящий через обе полые вены. Согласно закону Пуазейля, он определяется сопротивлением венозному возврату (RVr) и градиентом давления между давлением на ниже по течению, т.е. RAP (в правом предсердии), и давлением выше по течению, которое равно Pmsf (рис. 1).:

Венозный возврат = (Pmsf − RAP) / RVr

Рисунок 2 иллюстрирует эту физиологическую концепцию, которая была подтверждена Гайтоном в экспериментах на животных [2-4]. Когда RAP снижается, градиент давления между RAP и Pmsf увеличивается, и венозный возврат увеличивается. Когда RAP снижается ниже критического значения, венозный отток больше не увеличивается (рис. 2). Это плато соответствует феномену «сосудистого водопада» или «ограничения кровотока» [11], когда вены спадаются, если давление внутри вен становится ниже внешнего [20, 21].

Обратите внимание, что на этом графике Pmsf можно оценить по пересечению кривой венозного возврата по оси x, поскольку при нулевом потоке RAP равно Pmsf. RVr представлен величиной, обратной наклону кривой (рис. 2).

Гайтон, Фрэнк и Старлинг на одном рисунке

Сердечно-сосудистая система представляет собой замкнутый контур. В равновесном состоянии венозный возврат равен сердечному выбросу (рис. 1). Сердечный выброс адаптируется к изменениям венозного кровотока с помощью механизма Старлинга [22]. Любое увеличение преднагрузки на желудочки увеличивает степень взаимодействия между актиновыми и миозиновыми волокнами, увеличивая сократительную способность сердца и ударный объем. Когда миофиламенты растягиваются на максимальную длину, любое дальнейшее увеличение преднагрузки на сердце больше не приводит к увеличению ударного объема: желудочки перестают реагировать на преднагрузку.

Поскольку венозный возврат и сердечный выброс равны, а RAP является показателем преднагрузки на сердце, можно педставить кривые венозного возврата и сердечной функции на одном графике [3] (рис. 2). Их пересечение определяет рабочую точку равновесия. Его координаты (RAP и венозный возврат/сердечный выброс) и Pmsf (пересечение оси X с кривой венозного возврата) описывают гемодинамические характеристики при исследуемом состоянии (рис. 2). Это представление позволяет описать все патологические гемодинамические состояния [22].

Что приводит к изменениям венозного возврата?

Pmsf определяется ёмкостью и тонусом крупных податливых венул и мелких сосудов. Оно близко к среднему давлению наполнения кровеносной системы, которое представляет собой давление, до которого можно усреднить артериальное и центральное венозное давления при остановке кровотока, как, например, в первые секунды после остановки сердца (позже рефлексы и вызванная ишемией вазодилатация меняют это давление) [23,

24]. Это среднее давление в системе кровообращения создается за счет упругой отдачи (тонуса) всего сердечно-сосудистого контура (сосудистого русла). Теоретически, это отличается от Pmsf, который представляет собой давление, создаваемое только упругой отдачей (тонусом), венул и мелких вен. Однако отличать Pmsf от среднего давления наполнения кровеносной системы клинически не важно, поскольку они очень близки по величине [11, 25], за исключением некоторых специфических обстоятельств (легочная гипертензия и очень низкий сердечный выброс).

Нормальное значение Pmsf варьируется в зависимости от исследований и, вероятно, у разных биологических видов [2, 26-28]. В нормальных условиях у человека Pmsf составляет 2-10 мм рт.ст. [11]. У пациентов Pmsf варьирует в зависимости от клинических условий, объема циркулирующей крови и вазомоторного тонуса. Сообщалось о значениях 15-33 мм рт.ст. у кардиохирургических пациентов и пациентов в септическом шоке [29]. У данных пациентов Pmsf выше, чем в нормальных условиях, из-за таких методов лечения, как инфузии жидкости и вазопрессоры. Повышение RAP, например, при искусственной вентиляции легких с положительным давлением [30], также приводит к увеличению Pmsf, что поддерживает достаточный градиент давления венозного возврата. Во время остановки сердца определяются более низкие значения Pmsf, что объясняется иным состоянием гемодинамики [29, 31].

RAP в основном зависит от эффективности работы сердечного насоса: чем эффективнее работа сердца, тем ниже RAP. Кроме того, на RAP влияют изменения плеврального давления во время искусственной вентиляции легких, что способствует изменению ударного объема. Обратите внимание, что величина RAP, препятствующая венозному возврату, равна интрамуральному давлению в правом предсердии, а не трансмуральному давлению.

Сопротивление венозному возврату (RVr) в основном зависит от диаметра вен. Диаметр вен находится под контролем симпатической системы. RVr также может увеличиваться в случае высокого экстрамурального давления. Два фактора равной важности могут влиять на RVr. Первый – это объем крови в венозном резервуаре, который увеличивается при введении жидкости. Второй – это емкость венозной системы, которая находится под контролем адренергического тонуса. Концепция сопротивления венозному возврату, возможно, более сложна, даже если описание, которое мы дали с помощью закона Пуазейля, помогает понять клиническое применение физиологии. Действительно, Гайтон заметил, что изменения в сопротивлении оказывают значительное влияние на венозный возврат, когда это происходит вблизи правого предсердия, но в меньшей степени, когда изменения происходят дальше. Он предложил определить «периферическое сопротивление венозному возврату» как сумму венозного и артериального сопротивления [3].

Как измерить факторы(детерминанты), определяющие венозный возврат?

Спустя годы после исследований Гайтона на животных [3, 4] были разработаны методы, позволяющие определить факторы, определяющие венозный возврат у постели больного.

Они не представляют интереса для рутинного лечения, но в настоящее время используются в физиологических исследованиях. Эти различные методы более подробно описаны в дополнительном материале (Дополнительный файл 1).

Остановка сердца

Первые измерения Pmsf у людей были проведены в ходе электрофизиологических исследований. Предполагается, что давление, до которого снижаются артериальное давление и центральное венозное давление (ЦВД, CVP) (и сходятся на одном уровне) после фибрилляции желудочков, является средним давлением в системе кровообращения [23, 24]. Похоже, что давление снижается через 7 с [24], хотя сообщалось о более длительных периодах, возможно, из-за ограничения потока крови [23]. Совсем недавно Pmsf был измерен в отделениях интенсивной терапии у трупов через одну минуту после предполагаемой смерти [29, 32]. Обратите внимание, что RVr не оценивается этим методом (см. Дополнительный файл 1).

Метод взаимодействия сердца и легких

Этот метод был разработан для интубированных пациентов Maas и его коллегами, которые умело воспользовались преимуществами взаимодействия сердца и легких [33, 34]. Во время задержки дыхания в конце вдоха внутригрудное давление повышает RAP (измеряется с помощью ЦВД) и уменьшает сердечный выброс (суррогат венозного возврата). Напротив, во время задержки дыхания в конце выдоха RAP снижается, а сердечный выброс увеличивается (рис. 3).

Затем на графике отображаются пары значений ЦВД и сердечного выброса (см. Дополнительный файл 1). Линия регрессии между этими точками оценивает кривую венозного возврата. Pmsf оценивается по значению ЦВД на пересечении оси x, а RVr оценивается как величина, обратная наклону кривой [29]. Этот метод, конечно, имеет свои ограничения, хотя и позволяет качественно оценить параметры кривой венозного возврата. К искажению данных может привести задержка во времени между измерением пульсового артериального давления и венозного возврата. Любая ошибка в измерении ЦВД может также привести к значительной погрешности в оценке наклона кривой и в Pmsf. Также было высказано мнение, что в этом методе завышена оценка Pmsf, и на его точность может влиять состояние волемического статуса [20].

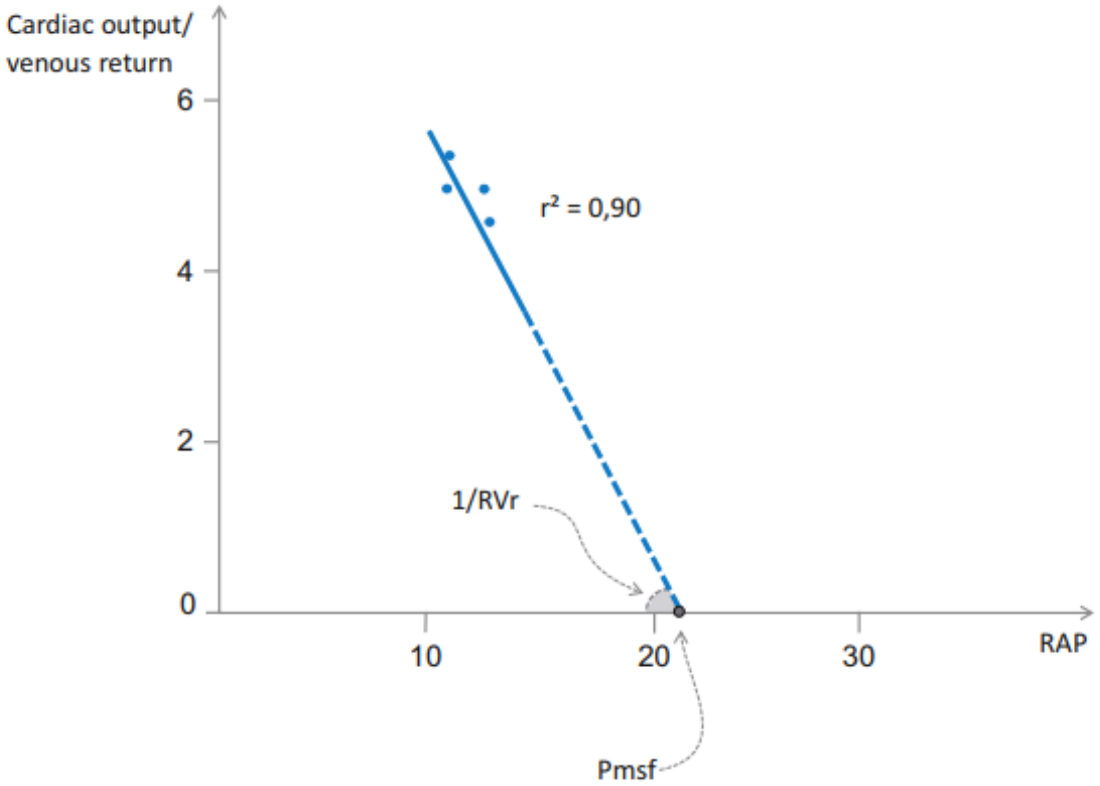


Fig. 3 Example of a venous return curve obtained by the heart–lung interactions method. In this example, end-expiratory and end-inspiratory holds were performed. The 4 pairs of values of central venous pressure and cardiac output obtained during these holds were plotted on a graph, with cardiac output on the y-axis and central venous pressure on the x-axis. The regression line of these points could be equated to the venous return curve. The mean systemic filling pressure (Pmsf) was estimated as the pressure corresponding to the x-intercept of the extrapolated regression line. The resistance to venous return (RVr) was estimated as the inverse of the slope of the regression line

Рис. 3. Пример кривой венозного возврата, полученной методом взаимодействия сердца и легких. В этом примере выполнялись задержки на выдохе и вдохе. Четыре пары значений центрального венозного давления и сердечного выброса, полученных во время этих задержек, были нанесены на график, где по оси Y отложен сердечный выброс, а по оси X — центральное венозное давление. Линия регрессии, проведенная через эти точки, может быть приравнена к кривой венозного возврата. Среднее системное давление наполнения (Pmsf) было рассчитано как давление, соответствующее точке пересечения с осью абсцисс (ось X) экстраполированной линии регрессии. Сопротивление венозному возврату (RVr) было рассчитано как величина, обратная тангенсу угла наклона линии регрессии.

Метод временной остановки кровотока в руке

Этот метод воспроизводит метод остановки сердца на уровне предплечья. После быстрого пережатия с помощью манжеты артериальное и венозное давление, измеренное ниже по потоку, уравновешивается на уровне давления, который определяет Pmsf. Этот метод был апробирован на людях по сравнению с методом взаимодействия сердца и легких [35]. Однако он может быть ограничен тем фактом, что венозное русло в мышце менее податливо, чем в сосудистом русле органного кровотока [16], и этот метод также можно рассматривать скорее как качественный, чем количественный.

Математическая оценка: метод Паркина и Лиэнинга

Аналог Pmsf можно оценить по реальным значениям среднего артериального давления, RAP и сердечного выброса, используя формулу: $Pmsf_{(аналог)}$=a x RAP+b x среднее артериальное давление+c x сердечный выброс. В этой формуле a и b являются безразмерными константами (a+b=1) [36]. Изменения Pmsf, оцененные этим методом при волемической нагрузке, согласуются с моделью Гайтона, что свидетельствует о ее достоверности [35, 37]. Тот факт, что метод не оценивает RVr, может повлиять на его надежность. Однако этот метод также был апробирован в отношении Pmsf, определенного при полном равновесии артериовенозного давления [38], и в отношении Pmsf, оцененного методом взаимодействия сердца и легких [39].

Каковы типичные закономерности, определяющие венозный возврат в обычных клинических ситуациях?

Гиповолемический шок

Во время гиповолемии объем крови в напряженном состоянии (stressed volume) уменьшается вместе с общим объемом крови. Pmsf уменьшается, в то время как RVr не изменяется [33] (рис. 4A). Точка равновесия перемещается вниз и влево, а линия венозного возврата смещается влево без изменения ее наклона. В случае реакции на преднагрузку венозный возврат и сердечный выброс снижаются. В случае артериальной гипотензии этому явлению быстро противодействует симпатическая стимуляция, которая задействует физиологический резерв ненапряженного объема крови, действуя подобно “мобилизации собственного объема”.

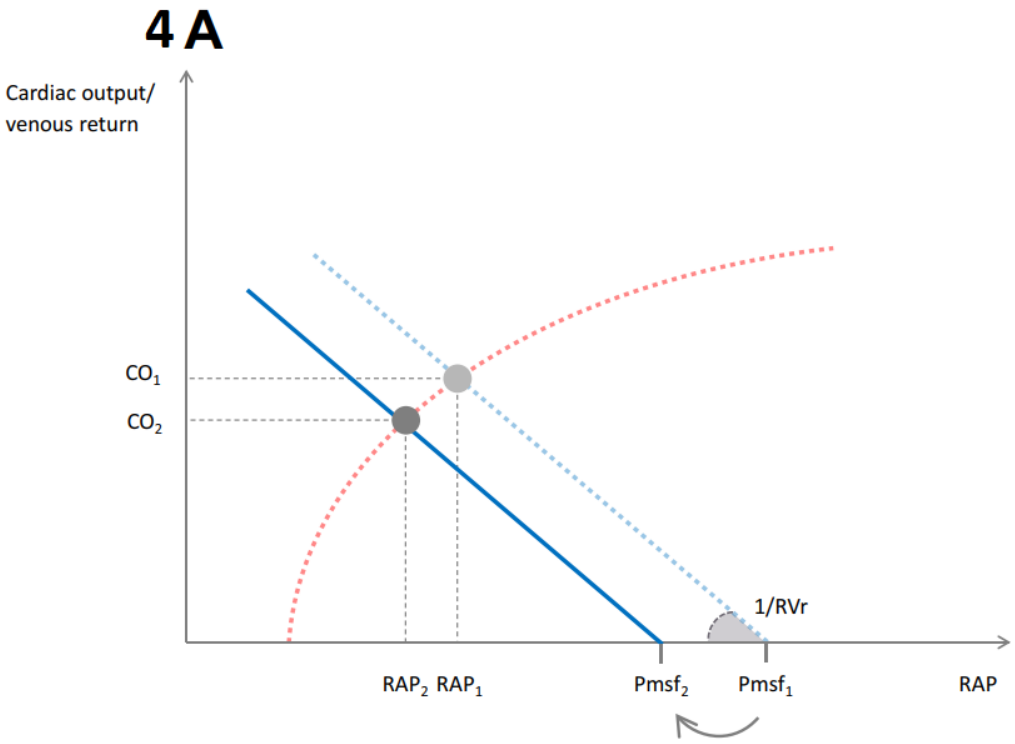


Рис 4 А А. Гиповолемический шок. Гиповолемия снижает ударный объем и, следовательно, среднее системное давление наполнения (Pmsf). В результате градиент между Pmsf и давлением в правом предсердии (RAP) уменьшается, в то время как сопротивление венозному возврату (RVr) остается неизменным. Как следствие, точка равновесия смещается ниже и влево, а сердечный выброс (CO) и венозный возврат снижаются.

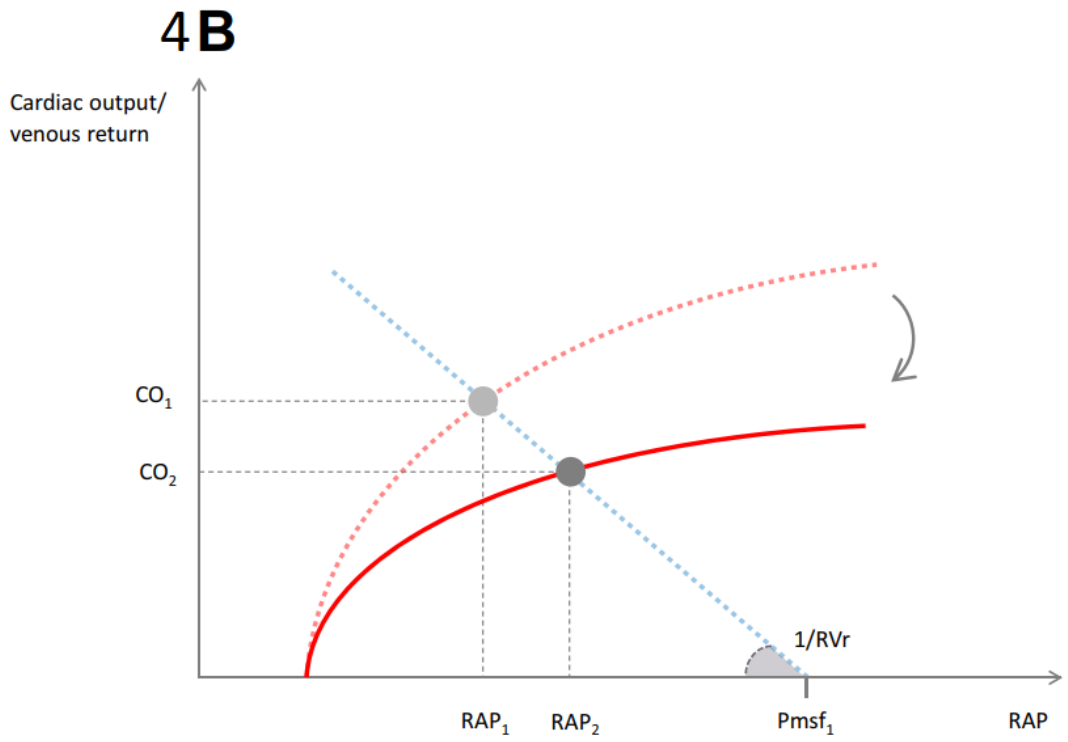
Кардиогенный шок

Систолическая дисфункция желудочков уменьшает наклон кривой Франка–Старлинга (рис. 4B) без изменения Pmsf и RVr. Точка равновесия смещается вправо и вниз, следуя новой кривой Франка–Старлинга: RAP увеличивается, а градиент (Pmsf–RAP) уменьшается (рис. 4B)[3]. Как только происходит стимуляция симпатического рефлекса, проявляются два основных эффекта. Во-первых, уменьшается емкость вен и, следовательно, увеличивается Pmsf. Однако этот механизм малоэффективен. Действительно, точка равновесия находится на плоской части кривой Франка–Старлинга, так что RAP увеличивается в той же степени, что и Pmsf, а градиент венозного возврата существенно не увеличивается. По той же причине увеличение объема сердца теоретически не может восстановить сердечный выброс в этой ситуации. Второй механизм – задействование симпатической нервной системой резерва сократительной способности, что приводит к увеличению наклона кривой Франка-Старлинга.

Добутамин влияет на три детерминанты (фактора), определяющих венозный возврат. Он увеличивает наклон кривой сердечной деятельности. (*Увеличить наклон кривой — это значит сделать линию на графике более крутой*) Наряду со снижением постнагрузки правого желудочка за счет расширения легочных сосудов [40], это снижает RAP [41]. Во-

вторых, добутамин вызывает расширение венозных сосудов через сосудистые бета-адренорецепторы [42-44].

Тем не менее, эти эффекты перекрываются инотропным эффектом, так что сердечный выброс увеличивается [41, 42, 44, 45].



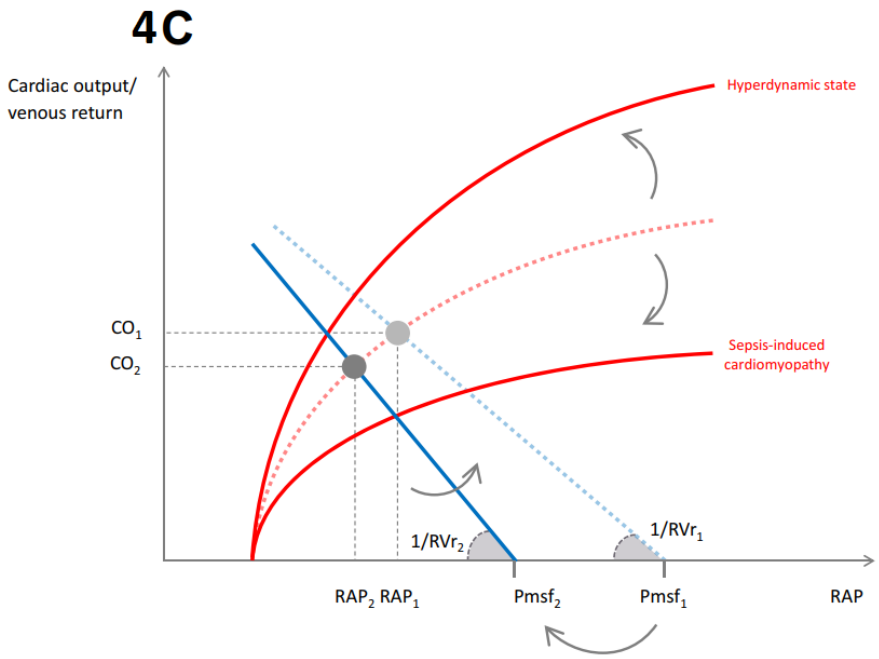
B. Кардиогенный шок. Наклон кривой Франка — Старлинга уменьшается. Точка равновесия смещается вправо и вниз, следуя по новой, более пологой кривой Франка — Старлинга. Давление в правом предсердии (RAP) повышается, в то время как среднее системное давление наполнения (Pmsf) и сопротивление венозному возврату (RVr) остаются неизменными. Градиент (Pmsf– RAP) уменьшается, что приводит к снижению венозного возврата и сердечного выброса (CO).

Септический шок

Сильное расширение вен увеличивает объем крови, находящейся в ненапряженном состоянии (unstressed volume), и уменьшает Pmsf. Этому явлению способствует капиллярная утечка (*при септическом шоке*) (рис. 4C) [46, 47]. Исследования на животных выявили умеренное и незначительное снижение RVr [28] [46], но модели недостаточности кровообращения не были гипердинамическими. У людей с септическим шоком и повышенным сердечным выбросом расширение сосудов может быть причиной значительного снижения RVr.

Также может быть нарушена сердечная функция. Расширение артериальных сосудов уменьшает постнагрузку на левый желудочек, тем самым увеличивая наклон кривой Франка–Старлинга. Это может объяснить увеличение сердечного выброса во время классического «гипердинамического состояния» (рис. 4C). Это увеличение сердечного выброса также может быть частично связано со снижением RVr. Напротив, вызванная

сепсисом сердечная систолическая дисфункция [48] приводит к сглаживанию кривой Франка-Старлинга, что приводит к снижению венозного возврата и сердечного выброса в сочетании со снижением Pmsf (рис. 4C).



C. Септический шок. Расширение сосудов увеличивает венозную емкость, что снижает среднее системное давление наполнения (Pmsf). В результате градиент между Pmsf и давлением в правом предсердии (RAP) уменьшается. Сопротивление венозному возврату (RVr) также может снижаться. Как следствие, венозный возврат и сердечный выброс (CO) уменьшаются. «Гипердинамическое состояние» с повышенной сократительной способностью сердца может привести к увеличению крутизны кривой Франка — Старлинга, в то время как септическая дисфункция миокарда может привести к ее сглаживанию. Пунктирные линии и индекс «1» обозначают нормальное состояние. Сплошные линии и индекс «2» соответствуют патологическому состоянию.

Три схемы вместе, как в оригинале статьи

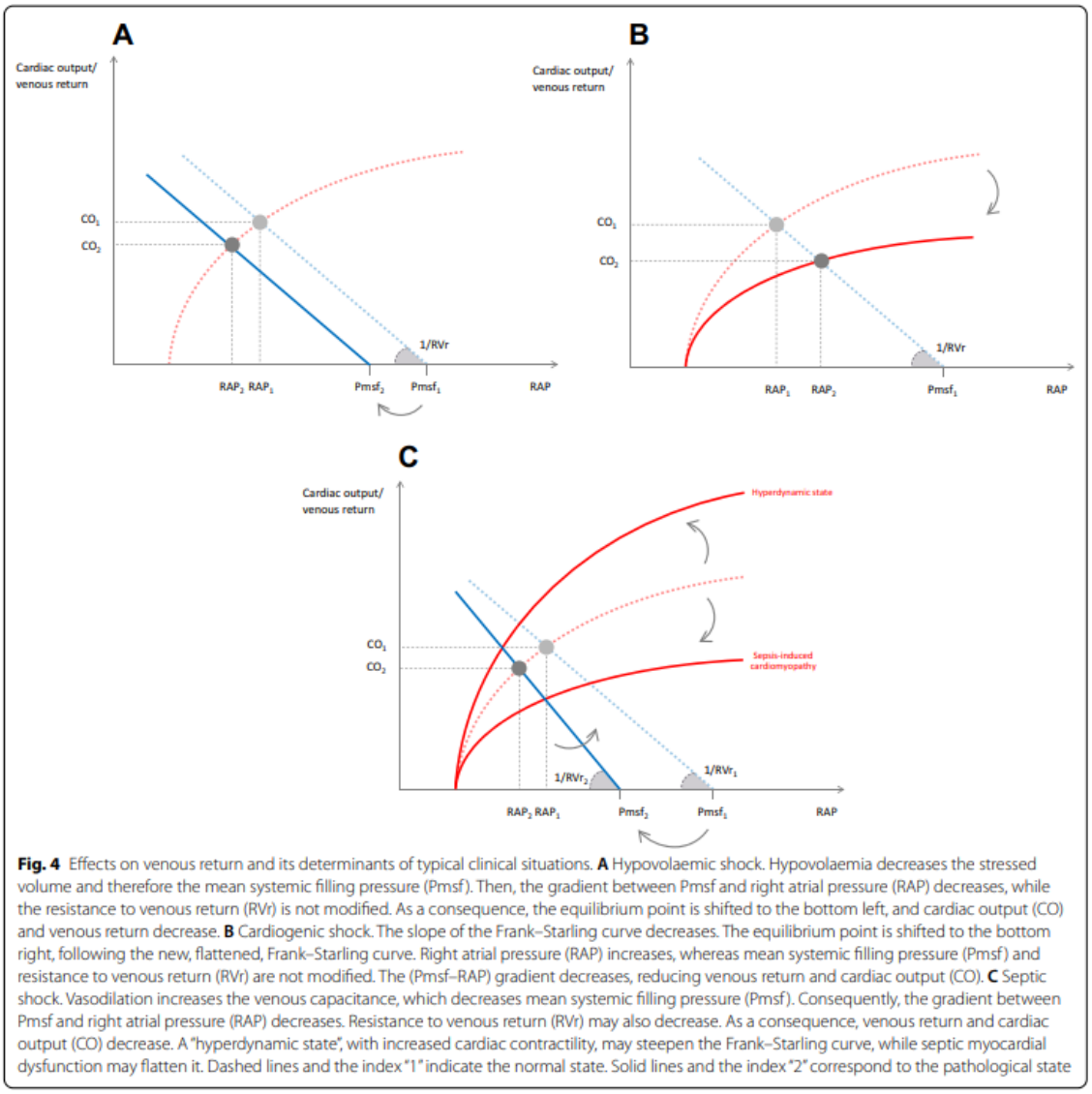


Fig. 4 Effects on venous return and its determinants of typical clinical situations. **A** Hypovolaemic shock. Hypovolaemia decreases the stressed volume and therefore the mean systemic filling pressure (Pmsf). Then, the gradient between Pmsf and right atrial pressure (RAP) decreases, while the resistance to venous return (RVr) is not modified. As a consequence, the equilibrium point is shifted to the bottom left, and cardiac output (CO) and venous return decrease. **B** Cardiogenic shock. The slope of the Frank–Starling curve decreases. The equilibrium point is shifted to the bottom right, following the new, flattened, Frank–Starling curve. Right atrial pressure (RAP) increases, whereas mean systemic filling pressure (Pmsf) and resistance to venous return (RVr) are not modified. The (Pmsf–RAP) gradient decreases, reducing venous return and cardiac output (CO). **C** Septic shock. Vasodilation increases the venous capacitance, which decreases mean systemic filling pressure (Pmsf). Consequently, the gradient between Pmsf and right atrial pressure (RAP) decreases. Resistance to venous return (RVr) may also decrease. As a consequence, venous return and cardiac output (CO) decrease. A "hyperdynamic state", with increased cardiac contractility, may steepen the Frank–Starling curve, while septic myocardial dysfunction may flatten it. Dashed lines and the index "1" indicate the normal state. Solid lines and the index "2" correspond to the pathological state

*Рис. 4. Влияние на венозный возврат и его определяющие факторы в типичных клинических ситуациях. **А**. Гиповолемический шок. Гиповолемия снижает ударный объем и, следовательно, среднее системное давление наполнения (Pmsf). В результате градиент между Pmsf и давлением в правом предсердии (RAP) уменьшается, в то время как сопротивление венозному возврату (RVr) остается неизменным. Как следствие, точка равновесия смещается вниз и влево, а сердечный выброс (CO) и венозный возврат снижаются. **В**. Кардиогенный шок. Наклон кривой Франка — Старлинга уменьшается. Точка равновесия смещается вправо и вниз, следуя по новой, более пологой кривой Франка — Старлинга. Давление в правом предсердии (RAP) повышается, в то время как среднее системное давление наполнения (Pmsf) и сопротивление венозному возврату (RVr) остаются неизменными. Градиент (Pmsf– RAP) уменьшается, что приводит к снижению венозного возврата и сердечного выброса (СВ). **С**. Септический шок. Расширение сосудов увеличивает венозную емкость, что снижает среднее системное давление наполнения (Pmsf). В результате градиент между Pmsf и давлением в правом предсердии (RAP) уменьшается. Сопротивление венозному возврату (RVr) также может снижаться. Как следствие, венозный возврат и сердечный выброс (CO) уменьшаются. «Гипердинамическое состояние» с повышенной сократительной способностью сердца может привести к увеличению крутизны кривой Франка — Старлинга, в то время как септическая дисфункция миокарда может привести к ее сглаживанию. Пунктирные линии и индекс «1» обозначают нормальное состояние. Сплошные линии и индекс «2» соответствуют патологическому состоянию.*

Механическая вентиляция

Влияние вентиляции легких на венозный возврат, вероятно, различно в зависимости от того, учитывается ли влияние отдельных вдохов (дыхательного объёма) или влияние повышения внутригрудного давления [25]. Повышение положительного давления в конце выдоха (PEEP), передаваемого в правое предсердие, увеличивает RAP. Это сопровождается увеличением Pmsf из-за передачи давления на внутрибрюшное пространство. Это увеличение Pmsf не полностью компенсирует сопутствующее увеличение RAP, но разница незначительна, так что венозный возврат существенно не меняется [30]. Описано увеличение RVr при высоком уровне PEEP [30, 49]. Считается, что это связано с ограничением кровотока, которое приводит к коллапсу крупных вен в месте их соединения с правым предсердием. Однако об этом увеличении RVr сообщалось только в исследованиях, где использовались высокие уровни PEEP [25, 30]. По-видимому, оно отсутствует при уровнях PEEP ≤ 10 см H_2O [30]. Таким образом, снижение сердечного выброса, вызванное умеренным уровнем PEEP, в первую очередь связано с увеличением постнагрузки правого желудочка. Влияние искусственной вентиляции легких на Pmsf, по-видимому, минимально. Однако были описаны небольшие вариации Pmsf [31], возможно, связанные с переносом объема крови из легочного отдела в венозное русло [25].

Как физиология венозного возврата может измениться на практике?

Волемическая нагрузка и важность центрального венозного давления

Как было показано у пациентов в критическом состоянии, инфузия жидкости оказывает эффект, прямо противоположный гиповолемии, поскольку увеличивает напряжённый объем крови (stressed volume) и повышает Pmsf [50]. Вопреки тому, что можно было бы ожидать от снижения симпатического тонуса, RVr остается неизменным [33, 51, 52]. Пациенты с реакцией на преднагрузку preload responsiveness (PR), и без реакции preload non-responsiveness (PNR) ведут себя по-разному.

Наша группа показала, что болюс жидкости увеличивает Pmsf в одинаковой степени, независимо от степени чувствительности к преднагрузке [53]. В случае чувствительности к преднагрузке, поскольку кривая Фрэнка–Старлинга крутая, увеличение объема циркулирующей крови (ОЦК) увеличивает Pmsf в большей степени, чем увеличивается RAP (рис. 5 A). Градиент (Pmsf–RAP) увеличивается. Поскольку RVr остается неизменным, венозный возврат и сердечный выброс увеличиваются. В случае отсутствия реакции на преднагрузку инфузия жидкости приводит к увеличению Pmsf в той же степени что и RAP. При этом увеличение преднагрузки на сердце не приводит к увеличению ударного объема. Конечное диастолическое давление в желудочках повышается, что приводит к существенному увеличению RAP. Таким образом RAP и Pmsf увеличиваются в одинаковой степени, а градиент венозного возврата остается неизменным (рис. 5 B). Эти результаты были подтверждены тремя другими исследованиями, в которых использовались методы, отличные от взаимодействия сердца и легких [37, 54, 55].

Понимание этих физиологических эффектов волемической нагрузки помогает интерпретировать показатели центрального венозного давления (ЦВД) во время инфузии жидкости. Часто считается, что при введении жидкости показатели ЦВД должны повышаться.

Однако мы видели, что у тех, кто реагирует на преднагрузку, ЦВД не увеличивалось настолько сильно, чтобы продемонстрировать увеличение градиента венозного возврата [53]. Та же ошибка была допущена в отношении пассивного поднятия ног, passive leg raising (PLR). Физиологически неверно, что PLR недостаточно эффективна, если ЦВД не повышается [56], как было предположено [57].

Таким образом, отсутствие выраженного повышения ЦВД после введения жидкости не является признаком неэффективности инфузии и может наблюдаться у пациента с хорошим гемодинамическим ответом.

Аналогичную ошибку иногда допускают и при интерпретации теста с пассивным подъёмом ног: утверждение, что тест недостаточно эффективен, если ЦВД во время него не увеличилось, физиологически неверно.

Пассивное поднятие ног на самом деле является "псевдо-волемической нагрузкой"
PLR имитирует введение жидкости, перемещая некоторое количество венозной крови из нижних конечностей и спланхнического сосудистого русла к сердцу [58]. Два клинических исследования показали, что Pmsf увеличивается во время PLR без изменения RVr [52, 53], за счет увеличения напряженного объема крови (stressed blood volume), что наблюдается и при волемической нагрузке. Факторы, определяющие венозный возврат, ведут себя во время (PLR) так же, как и во время инфузии жидкости, в зависимости от степени чувствительности к преднагрузке [53].

Было показано, что PLR может давать ложноотрицательные результаты у пациентов с внутрибрюшной гипертензией [59]. Это можно объяснить в свете механизма влияния PLR на венозный возврат: внутрибрюшная гипертензия уменьшает объем сосудистого русла брюшной полости и ограничивает поступление дополнительного объема крови за счёт PLR. Кроме того, у некоторых пациентов с очень высокой внутрибрюшной гипертензией и глубокой гиповолемией венозный возврат может быть ограничен из-за сдавления нижней полой вены, что приводит к ограничению кровотока [60].

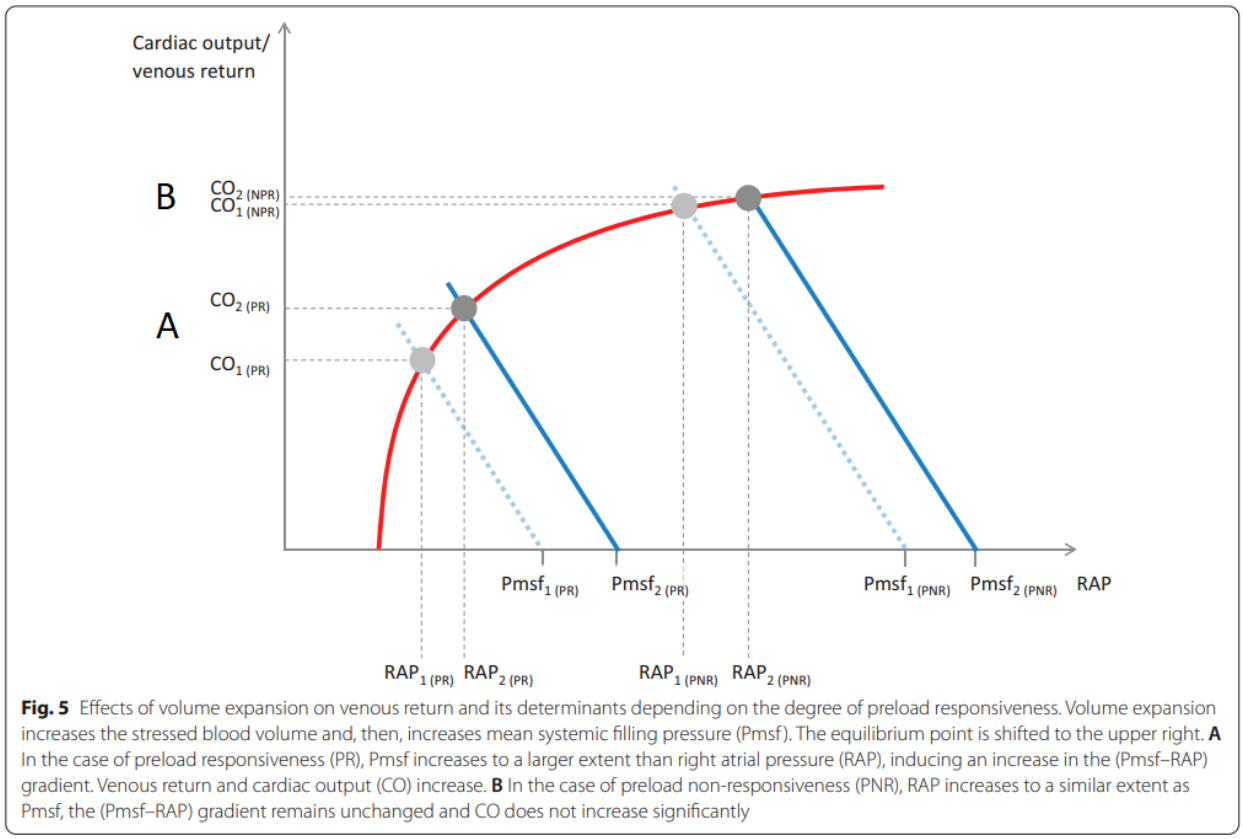


Fig. 5 Effects of volume expansion on venous return and its determinants depending on the degree of preload responsiveness. Volume expansion increases the stressed blood volume and, then, increases mean systemic filling pressure (Pmsf). The equilibrium point is shifted to the upper right. **A** In the case of preload responsiveness (PR), Pmsf increases to a larger extent than right atrial pressure (RAP), inducing an increase in the (Pmsf–RAP) gradient. Venous return and cardiac output (CO) increase. **B** In the case of preload non-responsiveness (PNR), RAP increases to a similar extent as Pmsf, the (Pmsf–RAP) gradient remains unchanged and CO does not increase significantly

Рис. 5. Влияние инфузионной нагрузки на венозный возврат и его определяющие факторы в зависимости от степени чувствительности к преднагрузке preload responsiveness (PR). Увеличение объема крови в целом, повышает напряженный объем крови (stressed blood volume), испытывающий давление, и, следовательно, среднее системное давление наполнения (Pmsf). Точка равновесия смещается вправо и вверх. А. При чувствительности к преднагрузке preload responsiveness (PR), Pmsf повышается в большей степени, чем давление в правом предсердии (RAP), что приводит к увеличению градиента (Pmsf– RAP). Венозный возврат и сердечный выброс (CO) увеличиваются. В. При нечувствительности к преднагрузке, preload non-responsiveness (PNR), RAP повышается в той же степени, что и Pmsf, а градиент (Pmsf– RAP) остается неизменным, и CO увеличивается незначительно.

Пересмотренные эффекты норадреналина

Норадреналин обычно вводят с целью повышения артериального тонуса и среднего артериального давления. Тем не менее, данные свидетельствуют о том, что его воздействие на венозную систему также значительно [28, 61-63]. Теоретически рекрутирование ненапряжённого объема крови в кровоток может быть эквивалентно инфузии одного литра жидкости [12]. Клинические исследования показали, что норадреналин действительно увеличивает сердечную преднагрузку, что приводит к увеличению сердечного выброса у пациентов с чувствительностью к преднагрузке [64, 65].

Это увеличение преднагрузки на сердце происходит вследствие рекрутирования ненапряжённого объема крови за счёт повышения тонуса вен, что снижает емкость венозной системы [20]. Следует отметить, что этот эффект может быть кратковременным из-за синдрома утечки капилляров. Недавнее исследование показало, что Pmsf начинает снижаться уже через 40 мин после первоначального повышения, вызванного

норадреналином [20]. Наконец, при стимуляции β1-адренорецепторов норэпинефрин также оказывает инотропное действие, которое может способствовать увеличению сердечного выброса [66]. Однако эти эффекты могут быть нейтрализованы увеличением RVr вызванным норэпинефрином.

Исследования на животных показали, что норадреналин повышает Pmsf [28, 67, 68]. В эндотоксиновой модели септического шока у свиней Datta и Magder сообщили, что это увеличение Pmsf не сопровождалось каким-либо увеличением RVr [28]. Аналогичным образом, у пациентов с сепсисом наша группа продемонстрировала, что снижение дозы норадреналина в меньшей степени снижало Pmsf и RVr. Как следствие, градиент (Pmsf–RAP) снизился, что привело к снижению венозного возврата и сердечного выброса у пациентов, чувствительных к преднагрузке [61].

Напротив, увеличение дозы норадреналина у пациентов с септическим шоком должно привести к увеличению Pmsf при незначительном увеличении RVr. Этот меньший эффект норадреналина на RVr, чем на Pmsf, был объяснен тем фактом, что активация α-адренорецепторов снижает венозный отток из спланхнического сосудистого русла [69]. Хотя действие адреналина может быть сходным с действием норадреналина, по крайней мере, у животных [70], фенилэфрин, который является чистым альфа-агонистом, вероятно, оказывает иное действие [69].

Интересно, что различные эффекты норадреналина были описаны в других условиях. У пациентов, перенесших кардиохирургические операции, увеличение дозы норадреналина приводило к снижению сердечного выброса у половины пациентов, поскольку увеличение RVr было больше, чем увеличение Pmsf [63].

Этот иной эффект норадреналина у кардиохирургических пациентов может быть объяснен иной степенью расширения сосудов по сравнению с септическим шоком.

Анализ эффектов волемической нагрузки в свете физиологии венозного возврата помогает нам понять синергию, существующую между увеличением объема крови и введением норадреналина. Как норадреналин, так и жидкость способствуют увеличению Pmsf. Помимо этого «аддитивного» («добавляющего») эффекта, норадреналин и инфузия жидкости могут действовать синергически.

После начала или увеличения дозы норадреналина любая дополнительная инфузия жидкости может увеличить Pmsf в большей степени, чем раньше. Вызванное введением жидкости увеличение напряженного объема крови происходит, когда жидкость вводится в суженную венозную сеть, а не в большой расширенный венозный резервуар. Это то, что было предложено в исследовании у пациентов с септическим шоком, показавшем, что PLR увеличивает Pmsf в большей степени при более высокой, чем при более низкой дозе норадреналина [62].

Все эти аргументы в пользу раннего введения норадреналина вместе с жидкостями во время ресуцитации при септическом шоке, особенно у пациентов с тяжелой артериальной гипотензией. Норадреналин не только является единственным средством быстрого

восстановления артериального давления, но и усиливает эффект от введения жидкости. Это может привести к уменьшению общего количества жидкости, вводимой для реанимации, и тем самым улучшить исход [71].

Положение на животе

Хотя положение лежа на животе стало краеугольным камнем лечения острого респираторного дистресс-синдрома, его гемодинамические эффекты практически не описаны.

Во-первых, положение лежа на животе снижает сопротивление легочных артерий и постнагрузку правого желудочка [72, 73]. Это, вероятно, является результатом различных факторов, таких как уменьшение гипоксической и гиперкапнической вазоконстрикции и более равномерного наполнения легочных сосудов, что увеличивает долю сосудов в зонах, отличных от 1 зоны Веста [74].

Во-вторых, положение лежа на животе также увеличивает преднагрузку на сердце за счет повышения внутрибрюшного давления и, следовательно, сердечного выброса у пациентов с повышенной чувствительностью к жидкости [73, 75]. Этот эффект не является незначительным, поскольку сердечный выброс может увеличиться на 20% в случае реакции на предварительную нагрузку [73], в том же диапазоне, что и при инфузии 500 мл физиологического раствора [53].

Наша группа показала, что Pmsf повышался у всех пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом во время нахождения в положении лежа на животе [76]. В случае чувствительности к волемической нагрузке Pmsf повышался больше, чем RAP, что позволяло увеличить градиент (Pmsf–RAP). У большинства пациентов увеличение RVr вслед за повышением внутрибрюшного давления было умеренным, значительно меньшим, чем увеличение градиента (Pmsf–RAP). Таким образом, венозный возврат и сердечный выброс увеличивались у пациентов, чувствительных к преднагрузке.

В случае отсутствия реакции на преднагрузку RAP увеличивался в той же степени, что и Pmsf, так что градиент (Pmsf–RAP), венозный возврат и сердечный выброс оставались неизменными [76]. Однако у нескольких пациентов, чувствительных к преднагрузке, увеличение RVr было настолько значительным, что перекрывало увеличение градиента (Pmsf–RAP) [76]. У этих немногих пациентов, даже в случае реакции на преднагрузку, венозный возврат и сердечный выброс не увеличивались при положении лежа на животе [76]. На самом деле, увеличение RVr, вероятно, зависело от повышения внутрибрюшного давления, а также от ОЦК, поскольку гиповолемия может способствовать ограничению кровотока из-за сдавления нижней полой вены при положении лежа на животе.

Заключение

Венозный возврат играет важную роль в физиологии сердечно-сосудистой системы, и его детерминанты, Pmsf, RAP и RVr, являются основными гемодинамическими переменными.

Модель Гайтона помогает описать их взаимодействие. В то время как факторы, определяющие венозный возврат, долгое время изучались только в исследованиях на животных, недавно были разработаны инновационные методы для их оценки у пациентов в критическом состоянии. Эти методы помогли нам понять значение ЦВД при оценке реакции организма на введение жидкости. Кроме того, при септическом шоке был четко продемонстрирован венозный эффект норадреналина, что позволяет рекомендовать его применение вместе с жидкостями у пациентов с артериальной гипотензией. Наконец, физиология венозного возврата объясняет значительное увеличение преднагрузки на сердце при положении лежа на животе.

References

1.Bayliss WM, Starling EH. Observations on venous pressures and their relationship to capillary pressures. J Physiol. 1894;16:159–318.7. doi: 10.1113/jphysiol.1894.sp000498. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
2.Guyton AC, Polizo D, Armstrong GG. Mean circulatory filling pressure measured immediately after cessation of heart pumping. Am J Physiol. 1954;179:261–267. doi: 10.1152/ajplegacy.1954.179.2.261. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
3.Guyton AC. Determination of cardiac output by equating venous return curves with cardiac response curves. Physiol Rev. 1955;35:123–129. doi: 10.1152/physrev.1955.35.1.123. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
4.Guyton AC, Lindsey AW, Abernathy B, Richardson T. Venous return at various right atrial pressures and the normal venous return curve. Am J Physiol. 1957;189:609–615. doi: 10.1152/ajplegacy.1957.189.3.609. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
5.Magder S. The classical Guyton view that mean systemic pressure, right atrial pressure, and venous resistance govern venous return is/is not correct. J Appl Physiol. 2006;101:1533. doi: 10.1152/japplphysiol.00903.2006. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
6.Brengelmann GL. The classical Guyton view that mean systemic pressure, right atrial pressure, and venous resistance govern venous return is/is not correct. J Appl Physiol. 2006;101:1532. doi: 10.1152/japplphysiol.00846.2006. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
7.Beard DA, Feigl EO. Understanding Guyton's venous return curves. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2011;301:H629–633. doi: 10.1152/ajpheart.00228.2011. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
8.Moller PW, Winkler B, Hurni S, Heinisch PP, Bloch A, Sondergaard S, et al. Right atrial pressure and venous return during cardiopulmonary bypass. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2017;313:H408–H420. doi: 10.1152/ajpheart.00081.2017. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
9.Levy MN. The cardiac and vascular factors that determine systemic blood flow. Circ Res. 1979;44:739–747. doi: 10.1161/01.RES.44.6.739. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
10.Berger D, Moller PW, Takala J. Reply to "Letter to the editor: Why persist in the fallacy that mean systemic pressure drives venous return?". Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2016;311:H1336–H1337. doi: 10.1152/ajpheart.00622.2016. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
11.Magder S. Volume and its relationship to cardiac output and venous return. Crit Care. 2016;20:271. doi: 10.1186/s13054-016-1438-7. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
12.Magder S, De Varennes B. Clinical death and the measurement of stressed vascular volume. Crit Care Med. 1998;26:1061–1064. doi: 10.1097/00003246-199806000-00028. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
13.Gelman S. Venous function and central venous pressure: a physiologic story. Anesthesiology. 2008;108:735–748. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181672607. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
14.Greenway CV, Lister GE. Capacitance effects and blood reservoir function in the splanchnic vascular bed during non-hypotensive haemorrhage and blood volume expansion in anaesthetized cats. J Physiol. 1974;237:279–294. doi: 10.1113/jphysiol.1974.sp010482. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
15.Greenway CV. Role of splanchnic venous system in overall cardiovascular homeostasis. Fed Proc. 1983;42:1678–1684. [PubMed] [Google Scholar]
16.Deschamps A, Magder S. Effects of heat stress on vascular capacitance. Am J Physiol. 1994;266:H2122–2129. doi: 10.1152/ajpheart.1994.266.5.H2122. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

17.De Mey J, Vanhoutte PM. Uneven distribution of postjunctional alpha 1-and alpha 2-like adrenoceptors in canine arterial and venous smooth muscle. Circ Res. 1981;48:875–884. doi: 10.1161/01.RES.48.6.875. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
18.White CB, Udwadia BP. Beta-adrenoceptors in the human dorsal hand vein, and the effects of propranolol and practolol on venous sensitivity to noradrenaline. Br J Clin Pharmacol. 1975;2:99–105. doi: 10.1111/j.1365-2125.1975.tb01564.x. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
19.Trippodo NC. Total circulatory capacity in the rat. Effects of epinephrine and vasopressin on compliance and unstressed volume. Circ Res. 1981;49:923–931. doi: 10.1161/01.RES.49.4.923. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
20.Moller PW, Hana A, Heinisch PP, Liu S, Djafarzadeh S, Haenggi M, et al. the effects of vasoconstriction and volume expansion on veno-arterial ECMO flow. Shock. 2019;51:650–658. doi: 10.1097/SHK.0000000000001197. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
21.Permutt S, Riley RL. Hemodynamics of collapsible vessels with tone: the vascular waterfall. J Appl Physiol. 1963;18:924–932. doi: 10.1152/jappl.1963.18.5.924. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
22.Berlin DA, Bakker J. Starling curves and central venous pressure. Crit Care. 2015;19:55. doi: 10.1186/s13054-015-0776-1. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
23.Schipke JD, Heusch G, Sanii AP, Gams E, Winter J. Static filling pressure in patients during induced ventricular fibrillation. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2003;285:H2510–2515. doi: 10.1152/ajpheart.00604.2003. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
24.Kottenberg-Assenmacher E, Aleksic I, Eckholt M, Lehmann N, Peters J. Critical closing pressure as the arterial downstream pressure with the heart beating and during circulatory arrest. Anesthesiology. 2009;110:370–379. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181942c99. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
25.Berger D, Takala J. Determinants of systemic venous return and the impact of positive pressure ventilation. Ann Transl Med. 2018;6:350. doi: 10.21037/atm.2018.05.27. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
26.Fessler HE, Brower RG, Wise RA, Permutt S. Effects of positive end-expiratory pressure on the canine venous return curve. Am Rev Respir Dis. 1992;146:4–10. doi: 10.1164/ajrccm/146.1.4. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
27.Hiesmayr M, Jansen JR, Versprille A. Effects of endotoxin infusion on mean systemic filling pressure and flow resistance to venous return. Pflugers Arch. 1996;431:741–747. doi: 10.1007/BF02253838. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
28.Datta P, Magder S. Hemodynamic response to norepinephrine with and without inhibition of nitric oxide synthase in porcine endotoxemia. Am J Respir Crit Care Med. 1999;160:1987–1993. doi: 10.1164/ajrccm.160.6.9808019. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
29.Wijnberge M, Sindhunata DP, Pinsky MR, Vlaar AP, Ouweneel E, Jansen JR, et al. Estimating mean circulatory filling pressure in clinical practice: a systematic review comparing three bedside methods in the critically ill. Ann Intensive Care. 2018;8:73. doi: 10.1186/s13613-018-0418-2. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
30.Berger D, Moller PW, Weber A, Bloch A, Bloechlinger S, Haenggi M, et al. Effect of PEEP, blood volume, and inspiratory hold maneuvers on venous return. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2016;311:H794–806. doi: 10.1152/ajpheart.00931.2015. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
31.Repessé X, Charron C, Geri G, Aubry A, Paternot A, Maizel J, et al. Impact of positive pressure ventilation on mean systemic filling pressure in critically ill patients after death. J Appl Physio. 2017;122:1373–1378. doi: 10.1152/japplphysiol.00958.2016. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
32.Repessé X, Charron C, Fink J, Beauchet A, Deleu F, Slama M, et al. Value and determinants of the mean systemic filling pressure in critically ill patients. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2015;309:H1003–1007. doi: 10.1152/ajpheart.00413.2015. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
33.Maas JJ, Geerts BF, van den Berg PCM, Pinsky MR, Jansen JRC. Assessment of venous return curve and mean systemic filling pressure in postoperative cardiac surgery patients. Crit Care Med. 2009;37:912–918. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181961481. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
34.Jansen JRC, Maas JJ, Pinsky MR. Bedside assessment of mean systemic filling pressure. Curr Opin Crit Care. 2010;16:231–236. doi: 10.1097/MCC.0b013e3283378185. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
35.Maas JJ, Pinsky MR, Geerts BF, de Wilde RB, Jansen JR. Estimation of mean systemic filling pressure in postoperative cardiac surgery patients with three methods. Intensive Care Med. 2012;38:1452–1460. doi: 10.1007/s00134-012-2586-0. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
36.Parkin WG, Leaning MS. Therapeutic control of the circulation. J Clin Monit Comput. 2008;22:391–400. doi: 10.1007/s10877-008-9147-7. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
37.Cecconi M, Aya HD, Geisen M, Ebm C, Fletcher N, Grounds RM, et al. Changes in the mean systemic filling pressure during a fluid challenge in postsurgical intensive care patients. Intensive Care Med. 2013;39:1299–1305. doi: 10.1007/s00134-013-2928-6. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
38.Werner-Moller P, Heinisch PP, Hana A, Bachmann KF, Sondergaard S, Jakob SM, et al. Experimental validation of a mean systemic pressure analog against zero-flow measurements in porcine VA-ECMO. J Appl Physiol. 2022;132:726–736. doi: 10.1152/japplphysiol.00804.2021. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

39.Meijs LPB, van Houte J, Conjaerts BCM, Bindels AJGH, Bouwman A, Houterman S, et al. Clinical validation of a computerized algorithm to determine mean systemic filling pressure. J Clin Monit Comput. 2022;36:191–198. doi: 10.1007/s10877-020-00636-2. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
40.Kerbaul F, Rondelet B, Motte S, Fesler P, Hubloue I, Ewalenko P, et al. Effects of norepinephrine and dobutamine on pressure load-induced right ventricular failure. Crit Care Med. 2004;32:1035–1040. doi: 10.1097/01.CCM.0000120052.77953.07. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
41.Bader FM, Gilbert EM, Mehta NA, Bristow MR. Double-blind placebo-controlled comparison of enoximone and dobutamine infusions in patients with moderate to severe chronic heart failure. Congest Heart Fail Greenwich Conn. 2010;16:265–270. doi: 10.1111/j.1751-7133.2010.00185.x. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
42.Kersting F, Follath F, Moulds R, Mucklow J, McCloy R, Sheares J, et al. A comparison of cardiovascular effects of dobutamine and isoprenaline after open heart surgery. Br Heart J. 1976;38:622–626. doi: 10.1136/hrt.38.6.622. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
43.Hollenberg SM. Vasoactive drugs in circulatory shock. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183:847–855. doi: 10.1164/rccm.201006-0972CI. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
44.Geerts BF, Maas JJ, Aarts LP, Pinsky MR, Jansen JR. Partitioning the resistances along the vascular tree: effects of dobutamine and hypovolemia in piglets with an intact circulation. J Clin Monit Comput. 2010;24:377–384. doi: 10.1007/s10877-010-9258-9. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
45.Akhtar N, Mikulic E, Cohn JN, Chaudhry MH. Hemodynamic effect of dobutamine in patients with severe heart failure. Am J Cardiol. 1975;36:202–205. doi: 10.1016/0002-9149(75)90526-3. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
46.Magder S, Vanelli G. Circuit factors in the high cardiac output of sepsis. J Crit Care. 1996;11:155–166. doi: 10.1016/S0883-9441(96)90026-X. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
47.Lee JM, Ogundele O, Pike F, Pinsky MR. Effect of acute endotoxemia on analog estimates of mean systemic pressure. J Crit Care. 2013;28(880):e9–15. doi: 10.1016/j.jcrc.2013.04.007. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
48.Jozwiak M, Persichini R, Monnet X, Teboul J-L. Management of myocardial dysfunction in severe sepsis. Semin Respir Crit Care Med. 2011;32:206–214. doi: 10.1055/s-0031-1275533. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
49.Nanas S, Magder S. Adaptations of the peripheral circulation to PEEP. Am Rev Respir Dis. 1992;146:688–693. doi: 10.1164/ajrccm/146.3.688. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
50.Arshed S, Pinsky MR. Applied physiology of fluid resuscitation in critical illness. Crit Care Clin. 2018;34:267–277. doi: 10.1016/j.ccc.2017.12.010. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
51.Maas JJ, de Wilde RB, Aarts LP, Pinsky MR, Jansen JR. Determination of vascular waterfall phenomenon by bedside measurement of mean systemic filling pressure and critical closing pressure in the intensive care unit. Anesth Analg. 2012;114:803–810. doi: 10.1213/ANE.0b013e318247fa44. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
52.Keller G, Desebbe O, Benard M, Bouchet J-B, Lehot J-J. Bedside assessment of passive leg raising effects on venous return. J Clin Monit Comput. 2011;25:257–263. doi: 10.1007/s10877-011-9303-3. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
53.Guérin L, Teboul J-L, Persichini R, Dres M, Richard C, Monnet X. Effects of passive leg raising and volume expansion on mean systemic pressure and venous return in shock in humans. Crit Care. 2015;19:411. doi: 10.1186/s13054-015-1115-2. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
54.Geerts BF, Maas J, de Wilde RBP, Aarts LPHJ, Jansen JRC. Arm occlusion pressure is a useful predictor of an increase in cardiac output after fluid loading following cardiac surgery. Eur J Anaesthesiol. 2011;28:802–806. doi: 10.1097/EJA.0b013e32834a67d2. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
55.Guarracino F, Bertini P, Pinsky MR. Cardiovascular determinants of resuscitation from sepsis and septic shock. Crit Care. 2019;23:118. doi: 10.1186/s13054-019-2414-9. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
56.Monnet X, Teboul J-L. Passive leg raising: keep it easy! Intensive Care Med. 2010;36:1445. doi: 10.1007/s00134-010-1900-y. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
57.Lakhal K, Ehrmann S, Runge I, Benzekri-Lefèvre D, Legras A, Dequin PF, et al. Central venous pressure measurements improve the accuracy of leg raising-induced change in pulse pressure to predict fluid responsiveness. Intensive Care Med. 2010;36:940–948. doi: 10.1007/s00134-010-1755-2. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
58.Monnet X, Marik P, Teboul J-L. Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med. 2016;42:1935–1947. doi: 10.1007/s00134-015-4134-1. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
59.Beurton A, Teboul J-L, Girotto V, Galarza L, Anguel N, Richard C, et al. Intra-abdominal hypertension is responsible for false negatives to the passive leg raising test. Crit Care Med. 2019;47:e639–e647. doi: 10.1097/CCM.0000000000003808. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

60.Takata M, Wise RA, Robotham JL. Effects of abdominal pressure on venous return: abdominal vascular zone conditions. J Appl Physiol. 1990;69:1961–1972. doi: 10.1152/jappl.1990.69.6.1961. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
61.Persichini R, Silva S, Teboul J-L, Jozwiak M, Chemla D, Richard C, et al. Effects of norepinephrine on mean systemic pressure and venous return in human septic shock. Crit Care Med. 2012;40:3146–3153. doi: 10.1097/CCM.0b013e318260c6c3. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
62.Adda I, Lai C, Teboul J-L, Guerin L, Gavelli F, Monnet X. Norepinephrine potentiates the efficacy of volume expansion on mean systemic pressure in septic shock. Crit Care. 2021;25:302. doi: 10.1186/s13054-021-03711-5. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
63.Maas JJ, Pinsky MR, de Wilde RB, de Jonge E, Jansen JR. Cardiac output response to norepinephrine in postoperative cardiac surgery patients: interpretation with venous return and cardiac function curves. Crit Care Med. 2013;41:143–150. doi: 10.1097/CCM.0b013e318265ea64. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
64.Hamzaoui O, Georger J-F, Monnet X, Ksouri H, Maizel J, Richard C, et al. Early administration of norepinephrine increases cardiac preload and cardiac output in septic patients with life-threatening hypotension. Crit Care. 2010;14:R142. doi: 10.1186/cc9207. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
65.Monnet X, Jabot J, Maizel J, Richard C, Teboul J-L. Norepinephrine increases cardiac preload and reduces preload dependency assessed by passive leg raising in septic shock patients. Crit Care Med. 2011;39:689–694. doi: 10.1097/CCM.0b013e318206d2a3. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
66.Hamzaoui O, Jozwiak M, Geffriaud T, Sztrymf B, Prat D, Jacobs F, et al. Norepinephrine exerts an inotropic effect during the early phase of human septic shock. Br J Anaesth. 2018;120:517–524. doi: 10.1016/j.bja.2017.11.065. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
67.Yamamoto J, Trippodo NC, Ishise S, Frohlich ED. Total vascular pressure-volume relationship in the conscious rat. Am J Physiol. 1980;238:H823–828. doi: 10.1152/ajpheart.1980.238.6.H823. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
68.Greenway CV, Seaman KL, Innes IR. Norepinephrine on venous compliance and unstressed volume in cat liver. Am J Physiol. 1985;248:H468–476. doi: 10.1152/ajpheart.1985.248.4.H468. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
69.Green JF. Mechanism of action of isoproterenol on venous return. Am J Physiol. 1977;232:H152–156. doi: 10.1152/ajpheart.1977.232.2.H152. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
70.Guyton AC, Lindsey AW, Abernathy B, Langston JB. Mechanism of the increased venous return and cardiac output caused by epinephrine. Am J Physiol. 1958;192:126–130. doi: 10.1152/ajplegacy.1957.192.1.126. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
71.Ospina-Tascón GA, Hernandez G, Alvarez I, Calderón-Tapia LE, Manzano-Nunez R, Sánchez-Ortiz AI, et al. Effects of very early start of norepinephrine in patients with septic shock: a propensity score-based analysis. Crit Care. 2020;24:52. doi: 10.1186/s13054-020-2756-3. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
72.Vieillard-Baron A, Charron C, Caille V, Belliard G, Page B, Jardin F. Prone positioning unloads the right ventricle in severe ARDS. Chest. 2007;132:1440–1446. doi: 10.1378/chest.07-1013. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
73.Jozwiak M, Teboul J-L, Anguel N, Persichini R, Silva S, Chemla D, et al. Beneficial hemodynamic effects of prone positioning in patients with acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2013;188:1428–1433. doi: 10.1164/rccm.201303-0593OC. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
74.Fougères E, Teboul J-L, Richard C, Osman D, Chemla D, Monnet X. Hemodynamic impact of a positive end-expiratory pressure setting in acute respiratory distress syndrome: importance of the volume status. Crit Care Med. 2010;38:802–807. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181c587fd. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
75.Ruste M, Bitker L, Yonis H, Riad Z, Louf-Durier A, Lissonde F, et al. Hemodynamic effects of extended prone position sessions in ARDS. Ann Intensive Care. 2018;8:120. doi: 10.1186/s13613-018-0464-9. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
76.Lai C, Adda I, Teboul J-L, Persichini R, Gavelli F, Guérin L, et al. Effects of prone positioning on venous return in patients with acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med. 2021;49:781–789. doi: 10.1097/CCM.0000000000004849. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]