# Лекция «Гипоксия»

Термин «гипоксия» происходит от 2 корней: греческого hypo – мало и латинского oxy (от oxygenium) – кислород. Предложил американский физиолог Уигерс в 1940 году.

Определение понятия. Гипоксия – типовой патологический процесс, возникающий при недостаточном снабжении тканей кислородом и/или при нарушении его утилизации в ходе биологического окисления. Синонимами понятия «гипоксия» являются: «кислородное голодание» и «кислородная недостаточность».

Не самое удачное определение, поскольку в нем в самом общем виде обозначены лишь причины развития гипоксии (нарушение снабжения и нарушение утилизации). Однако гипоксия как таковая – это как раз то, что происходит в клетках, тканях, органах и системах из-за недостатка кислорода (патологические и компенсаторные изменения).

Гипоксия является составной частью патогенеза (или патогенетическим фактором) очень многих заболеваний сердечно-сосудистой системы, дыхания, крови, почек и т.д. Поэтому причины, приводящие к ее развитию весьма разнообразны. Однако проявления и механизмы компенсации при этом сходны, что позволяет относить гипоксию к категории типовых патологических процессов.

Гипоксия есть нарушение кислородного режима организма. Для количественной оценки состояния кислородного режима используют ряд 5 мм рт. ст.;

1. Напряжение кислорода артериальной крови (РаО2) – 95-100 мм рт.ст.;
2. Напряжение кислорода венозной крови (РvО2) – 30-50 мм рт.ст.;
3. Насыщение (сатурация) гемоглобина кислородом артериальной крови (HbO2а) – 95-97%;
4. Насыщение гемоглобина кислородом венозной крови (HbO2v) – 50-75%;
5. Объемное содержание кислорода (VO2), или КЕК (количество мл О2, способное связаться с Hb в 100 мл крови). КЕК артериальной крови (VaO2) составляет 19-21 об%, а КЕК венозной (VvO2) – 12-15 об%. Это означает, что Hb 100 мл артериальной крови способен связать 19-21 мл О2.
6. Напряжение углекислого газа в артериальной (PaCO2) и венозной (PvCO2) крови: 38-41 (35-45) мм рт.ст. и 46 ммрт.ст. соответственно.
7. Кривая диссоциации оксигемоглобина (КДО). Отражает зависимость между РО2 и HbO2, фактически – сродство гемоглобина к кислороду. Имеет форму латинской S на графике, где по горизонтали - РО2, а по вертикали – Hb2O. Сдвиг КДО вправо означает снижение способности Hb связывать О2. Сдвиг КДО влево означает увеличение способности Hb связывать О2. Сродство Hb к О2 зависит от рН, t°, содержания в эритроцитах органических фосфатов (ДФГ и АТФ).

Алкалоз, снижение t, уменьшение содержания ДФГ в эритроцитах увеличивают сродство Hb к О2 и уменьшают отдачу его тканям. Ацидоз, повышение t, увеличение содержания ДФГ в эритроцитах, напротив, - уменьшают сродство и увеличивают отдачу кислорода тканям.

Уменьшение содержания ДФГ в эритроцитах наблюдается в старых эритроцитах, при длительном хранении консервированной крови, при голодании, рвоте, СД, алкогольной абстиненции, алкалозе. Увеличение содержания ДФГ в эритроцитах наблюдается в молодых эритроцитах, а также при уремии и циррозе печени.

## *Классификации гипоксий*

По скорости развития различают:

* острейшую, или молниеносную (в течение нескольких десятков секунд);
* острую (в течение нескольких десятков минут, в переделах часа);
* подострую (в течение нескольких часов, в пределах суток);
* хроническую (длится недели, месяцы, годы)

По тяжести (выраженности расстройств функций органов и систем и КЩР):

* легкая,
* средняя,
* тяжелая,
* критическая (летальная). Критическое PаO2 – 27-33 мм рт.ст.

По этиологии и патогенезу. Общепринятой является классификация, предложенная И.Р. Петровым (1967):

1. Экзогенная гипоксия (вследствие снижения PO2 во вдыхаемом воздухе);
2. Группа эндогенных гипоксий (вследствие тех или иных нарушений в самом организме):
   1. дыхательная (легочная);
   2. циркуляторная (сердечно-сосудистая);
   3. гемическая (кровяная);
   4. тканевая (гистотоксическая);
   5. смешанная.

В 1981 г Колчинская дополнила классификацию Петрова 3 позициями:

* гипероксическая,
* гипербарическая,
* гипоксия нагрузки.

В последнее время в рамках экзогенной гипоксии выделяют отдельные ее варианты.

### *Характеристика отдельных видов гипоксий*

Экзогенная (гипоксическая) гипоксия. Причина – снижение парциального давления кислорода (PO2) во вдыхаемом воздухе. Это может иметь место при нормальном, пониженном и повышенном барометрическом давлении. Соответственно различают: нормобарическую, гипобарическую и гипербарическую экзогенную гипоксию.

Нормобарическая экзогенная гипоксия возникает во время пребывания людей в небольших, плохо вентилируемых помещениях, при нарушении подачи кислородной смеси в летательных или глубинных аппаратах или автономных костюмах, при нарушении режима ИВЛ.

Гипобарическая экзогенная гипоксия развивается при подъеме в горы, в открытых летательных аппаратах, при разгерметизации летательного аппарата, в условиях барокамеры.

Гипербарическая экзогенная гипоксия (гипербарическая, по классификации Колчинской) может возникать в условиях барокамеры, т.е. при использовании гипербарической оксигенации с лечебной целью («дача» кислорода под давлением). Парадоксальное развитие гипоксии в этом случае связано с усилением процессов ПОЛ и образованием активных форм кислорода, которые разрушают мембраны клеток и блокируют ферменты дыхательной цепи. Для того, чтобы избежать развития гипоксии в этой ситуации, метод применяют под защитой антиоксидантов.

Патогенез экзогенной гипоксии: снижение РО2 во вдыхаемом воздухе ведет к снижению РО2 в альвеолярном воздухе и артериальной крови. То есть, развивается артериальная гипоксемия (главное звено патогенеза). Снижается РО2 и в венозной крови. Гипоксемия ведет к уменьшению насыщения Hb кислородом (HbО2 в артериальной и венозной крови).

Гипоксемия, кроме того, ведет к возбуждению хеморецепторов синокаротидной зоны и дуги аорты и развитию компенсаторной гипервентиляции. Вследствие гипервентиляции происходит вымывание СО2, что наряду с уменьшением образования СО2 в тканяхиз-за гипоксии ведет к развитию гипокапнии (снижение РСО2) и респираторный (газовый) алкалоз.

Гипокапния вызывает расширение сосудов и снижение системного АД. Однако при значительной гипокапнии происходит сужение сосудов мозга и сердца, что может привести к ухудшению кровоснабжения этих органов и развитию обморока или стенокардии.

Прогрессирующая гипокапния ведет к угнетению дыхательного центра, урежению дыхания, что наряду с накоплением в тканях недоокисленных продуктов может привести к смене респираторного алкалоза метаболическим ацидозом.

Основные показатели: РО2 и HbO2 ↓ и в артериальной, и в венозной крови; РСО2↓; КЕК и МОС в норме или компенсаторно повышены.

***Дыхательная (легочная) гипоксия***

Причина развития дыхательной гипоксии – нарушение оксигенации крови в легких, что может быть следствием недостаточной вентиляции, перфузии или диффузии. Нарушение этих процессов наблюдается при различных заболеваниях или патологических процессах в самих легких или бронхах, или при нарушении механизмов регуляции дыхания.

Патогенез дыхательной гипоксии в основном совпадает с патогенезом экзогенной гипоксии. Есть 2 отличия. Во-первых, гипоксемия, которая также является основным звеном патогенеза дыхательной гипоксии, связана не со снижением РО2 во вдыхаемом воздухе, а с нарушением газообмена в легких. И, во-вторых, при дыхательной гипоксии наблюдается увеличение РСО2, то есть гиперкапния из-за гиповентиляции альвеол. Гиперкапния и ацидоз уменьшают сродство гемоглобина к кислороду и еще больше затрудняют процесс оксигенации крови в легких.

Основные показатели: РО2 и HbO2 ↓ и в артериальной, и в венозной крови; РСО2↑; КЕК и МОС в норме или компенсаторно повышены.

Циркуляторная (сердечно-сосудистая) гипоксия. Причина – недостаточное кровоснабжение тканей. Это может наблюдаться при кровопотере, обезвоживании, хронической сердечной недостаточности, шоке, коллапсе, артериальной гипо- и гипертензии, типовых нарушениях периферического кровообращения, патологии сосудистой стенки. Нарушения кровоснабжения тканей в этих ситуациях связаны со снижением ОЦК, замедлением скорости кровотока, расстройствами микроциркуляции или нарушением диффузии кислорода через сосудистую стенку в ткань. Однако чаще имеет место сочетание нескольких факторов.

Виды циркуляторной гипоксии. В зависимости от этиологического фактора различают местную и системную циркуляторную гипоксию. В основе местной циркуляторной гипоксии лежат типовые нарушения местного (регионарного, органного, периферического) кровообращения: ишемия, венозная гиперемия, стаз. Нарушение циркуляции крови при таких состояниях, как шок, коллапс, ХСН и т.д., носит системный характер, поэтому при них развивается системная циркуляторная гипоксия.

Патогенез циркуляторной гипоксии. При нарушении кровоснабжения тканей проблемы возникают только на этапе доставки к ним кислорода и связаны они с замедлением скорости кровотока. В этой ситуации артериальная кровь, содержащая нормальное количество кислорода и оксигемоглобина, успевает отдать тканям больше кислорода и поэтому в оттекающей венозной крови оксигемоглобина становится меньше нормы. Артериовенозная разница по кислороду растет (если только нет сброса по шунтам). Ткани, однако все равно испытывают гипоксию, поскольку скорость перехода кислорода в ткань отстает от скорости метаболических процессов. Развивается метаболический ацидоз.

Основные показатели: РО2 и HbO2 артериальной крови в норме, а те же показатели в венозной понижены (артериовенозная разница по кислороду увеличена). МОС снижен, КЕК в норме или компенсаторно повышена.

Гемическая (кровяная) гипоксия. В основе гемической гипоксии – снижение кислородтранспортной функции крови. Способность крови переносить кислород определяется количеством и качеством гемоглобина, а показатель, отражающий эту способность – КЕК. Количественные нарушения гемоглобина сводятся к снижению содержания гемоглобина в единице объема крови и наблюдаются при анемиях.

Качественные нарушения гемоглобина (гемоглобинопатии) сводятся к наличию или образованию патологического гемоглобина, у которого нарушена способность связываться с кислородом в легких или отдавать кислород тканям (способность к оксигенации и дезоксигенации). Гемоглобинопатии бывают наследственными и приобретенными. В основе наследственных гемоглобинопатий лежат генные мутации, ведущие к нарушению аминокислотного состава глобина. Примеры заболеваний: талассемия, серповидноклеточная анемия и др.

Приобретенные гемоглобинопатии развиваются под действием окиси углерода, метгемоглобинобразователей, сильных окислителей. Так при отравлении угарным газом образуется карбоксигемоглобин (HbCO), сродство которого к гемоглобину почти в 300 раз выше, чем у кислорода, а скорость диссоциации очень низка. При отравлении метгемоглобинобразователями (нитриты, нитраты, хиноны, сульфаниламиды, фенацетин, амидопирин) образуется метгемоглобин (MetHb), который не способен переносить кислород.

Транспортные свойства гемоглобина и способность отдавать кислород тканям нарушаются также при изменении рН, осмотического давления, реологических свойств крови, содержания ДФГ.

Основные показатели. Отличительной особенностью гемической гипоксии является снижение КЕК и в артериальной, и в венозной крови. РО2 в артериальной крови остается нормальным, в венозной – снижается. АВР по кислороду увеличивается. Развивается метаболический ацидоз.

Тканевая (гистотоксическая) гипоксия. В основе тканевой гипоксии – снижение эффективности утилизации кислорода клетками и/или сопряжения окисления и фосфорилирования.

В свою очередь, снижение эффективности утилизации кислорода клетками может быть связано со следующими причинами:

* подавление активности ферментов биологического окисления (специфическое подавление при отравлении цианидами и неспецифическое под действием ионов серебра, ртути, меди).
* Изменение физико-химических параметров в ткани (t, рН, электролитного состава) при гипо- и гипертермии, анемиях, сердечной, почечной, печеночной недостаточности и др.
* Снижение синтеза ферментов биологического окисления при белковом голодании, гиповитаминозах, нарушениях минерального обмена.
* Повреждение мембран митохондрий под действием свободных радикалов и продуктов ПОЛ, лизосомальных ферментов.

Снижение сопряжения окисления и фосфорилирования макроэргических соединений в дыхательной цепи (а значит – увеличение расхода кислорода) развивается под действием избытка ионов кальция, водорода, ВЖК, гормонов щитовидной железы, некоторых лекарств (дикумарин, грамицидин).

Основные показатели. Поскольку клетки плохо утилизируют кислород, РО2 и HbO2 и КЕКв венозной крови практически не отличаются от таковых в артериальной крови, то есть значительно выше нормы, а в артериальной эти показатели в норме. АВР по кислороду резко уменьшается. В тяжелых случаях кровь, какая притекает к тканям, такая и оттекает. Развивается метаболический ацидоз.

Гипероксическая (по Колчинской) гипоксия. Развивается при дыхании чистым кислородом или кислородно-воздушной смесью с высоким %-содержанием кислорода. Парадоксальное развитие гипоксии при этом связано с замедлением скорости транспорта кислорода, сужением сосудов и, значит, ухудшением доставки кислорода к клеткам.

Гипоксия нагрузки (по Колчинской), или перегрузочная. Из названия ясно, что развивается этот вид гипоксии у здоровых людей при значительном или длительном увеличении функции тканей, органов и систем (чаще всего, это касается скелетной мускулатуры и миокарда). Наблюдается у спортсменов, после тяжелой физической работы. С точки зрения патогенеза, перегрузочная гипоксия – это несоответствие потребности в кислороде и доставки его к ткани. При этом резко увеличивается отдача кислорода и потребление его тканями. Поэтому РО2 HbO2 в венозной крови резко снижаются, а в артериальной в норме. В результате АВР значительно увеличивается.

Гипоксию нагрузки следует относить к физиологической гипоксии, поскольку причина ее развития – не патологический процесс, а физиологический. К физиологической гипоксии относятся также гипоксия матери и плода, а также гипоксия у стариков. В обоих случаях также имеется несоответствие между потребностью и доставкой кислорода, однако в первом случае - по причине повышенной потребности, а во втором – из-за ухудшения доставки.

Смешанный тип гипоксии является результатом сочетания 2 или более типов гипоксии. Примеры. При массивной кровопотере развивается и гемическая гипоксия (из-за уменьшения содержания гемоглобина), и циркуляторная (из-за снижения ОЦК). При ХСН развивается циркуляторная гипоксия (из-за застоя крови и снижения МОС), и дыхательная (из-за застоя крови в легких и нарушения процесса оксигенации). Гипоксия при отравлении наркотическими веществами развивается из-за угнетения функции сердца, дыхательного центра и активности дыхательных ферментов. То есть развивается циркуляторная, дыхательная и тканевая гипоксия.

## *Адаптивные реакции при гипоксии*

Адаптивные реакции при гипоксии делятся на экстренные и долговременные.

Экстренные механизмы адаптации. Предсуществуют в каждом организме, поэтому включаются тотчас же. Направлены на срочное усиление доставки кислорода и субстратов к тканям. Носят несовершенный и неустойчивый характер. К ним относятся:

1. увеличение частоты, глубины дыхания, числа функционирующих альвеол; механизм рефлекторный, связан с активацией хеморецепторов при изменении химического и газового состава крови;
2. увеличение ударного и минутного объема сердца, а значит, МОС и скорости кровотока; механизм связан с активацией симпатоадреналовой системы;
3. централизация кровообращения (перераспределение кровотока в пользу ЖВО); механизм – активация САС и выброс КХА, а также накопление в миокарде метаболитов с сосудорасширяющим эффектом (аденозин, ПГЕ, кинины и др.);
4. выброс крови из депо и костного мозга (выброс КХА, тиреоидных и кортикостеридных гормонов); повышение сродства гемоглобина к кислороду в легких; усиление диссоциации оксигемоглобина в тканях (из-за гипоксемии, ацидоза, повышения содержания ДФГ и АДФ в эритроцитах);
5. активация тканевого дыхания, активация гликолиза (из-за снижения содержания АТФ в клетке и ослабления его ингибирующего влияния на ферменты гликолиза, а также активации этих ферментов под влиянием продуктов деградации АТФ), повышение сопряженности окисления и фосфорилирования;

***Механизмы долговременной адаптации к гипоксии***

Формируются постепенно. Носят устойчивый и более совершенный характер. В основе – активация синтетических процессов, прежде всего - синтез нуклеиновых кислот и белков, особенно в органах и системах, обеспечивающих доставку кислорода и субстратов. Иными словами обеспечивается структурная основа адаптации. Благодаря этому повышается мощность, экономичность и надежность систем доставки и биологического окисления. К механизмам долговременной адаптации при гипоксии относятся:

1. снижение интенсивности и увеличение экономичности обменных процессов; преобладание анаболических процессов;
2. увеличение числа митохондрий, их крист, ферментов, повышение сопряженности окисления и фосфорилирования;
3. гипертрофия легких с увеличением числа альвеол и капилляров в них;
4. гипертрофия дыхательной мускулатуры;
5. гипертрофия миокарда с увеличением капилляров и митохондрий;
6. гипертрофия нейронов и увеличение числа нервных окончаний в тканях и органах;
7. увеличение количества капилляров во всех органах и тканях, усиление перфузии;
8. активация эритропоэза; повышение сродства гемоглобина к кислороду в легких и облегчение отдачи его в тканях;
9. повышение эффективности и надежности систем нейрогуморальной регуляции работы сердца, тонуса сосудов;

При несостоятельности компенсаторно-приспособительных реакций проявляется повреждающее действие гипоксии. Степень повреждающего действия гипоксии зависит от мощности компенсаторно-приспособительных реакций, от тяжести гипоксии, скорости ее развития, степенью чувствительности тканей к гипоксии. Проявляется повреждающее действие гипоксии в отношении обмена веществ, функций и структуры клеток, тканей, органов.

## *Нарушения обмена веществ при гипоксии*

В условиях недостатка кислорода подавляются процессы биологического окисления, как следствие, снижается содержание АТФ и креатинфосфата, нарастает концентрация АДФ, АМФ и неорганического фосфора (энергодефицит). Как следствие, активируется гликолиз, накапливаются недоокисленные продукты, развивается ацидоз. Ацидоз активирует липолиз, протеолиз и неферментный гидролиз белков. Ресинтез липидов, синтез белка и нуклеиновых кислот, напротив, тормозится. В результате развивается кетоз, формируется отрицательный азотистый баланс, повышается уровень остаточного азота и ВЖК в крови. ВЖК разобщают ОФ, а ацидоз подавляет гликолиз, что усугубляет дефицит АТФ.

Дефицит макроэргов ведет к нарушению работы ионных насосов, вследствие чего клетки теряют калий, в цитоплазме накапливается натрий и кальций, в митохондриях – кальций. Избыток кальция в митохондриях разобщает ОФ и усугубляет энергодефицит. Избыток натрия в цитозоле притягивает воду, клетки набухают, может произойти осмотический лизис. Этому способствует и повышение онкотического давления внутри клеток, связанное с распадом белоксодержащих молекул (полипептидов, липопротеидов).

Метаболические нарушения при гипоксии неизбежно ведут к нарушению специфических и неспецифических функций клеток, а в тяжелых случаях – и к структурным повреждениям, вплоть до необратимых.

## Нарушения функций органов и тканей при гипоксии

Нарушение функций ЦНС – самое ранней и самое тяжелое последствие гипоксии. Проявляется снижением критики, неадекватностью поведения и восприятия, головной болью, нарушениями координации движений, логического мышления, эйфорией, а затем прогрессирующим угнетением сознания вплоть до потери, развитием комы, судорог, нарушением бульбарных функций, а значит, расстройствами дыхания и кровообращения.

Расстройства кровообращения при гипоксии включают в себя: снижение сократительной функции миокарда, нарушения коронарного кровотока, аритмии, повышение, а затем снижение АД, расстройства микроциркуляции.

Нарушения функции внешнего дыхания проявляются развитием дыхательной недостаточности, в основе которой – нарушения вентиляции, перфузии и диффузии. ДН усугубляет имеющуюся гипоксию.

Функция почек также может нарушаться вплоть до развития ОПН при тяжелой гипоксии. В основе - нарушение фильтрации или реабсорбции (в зависимости от причины гипоксии).

Расстройства функций печени наблюдаются в основном при хронической гипоксии и выражаются в нарушениях обмена веществ, нарушениях антитоксической функции печени, пигментного обмена, нарушениях свертывания крови и др.

Нарушения пищеварения при гипоксии проявляются снижением аппетита, нарушением моторной и эвакуаторной функций желудка и кишечника. При тяжелой и длительной гипоксии возможно образование эрозий и язв слизистой ЖКТ.

Иммунная система. При тяжелой и длительной гипоксии происходит снижение эффективности специфической и неспецифической защиты (лизоцим, интерфероны, БОФ, естественные киллеры, комплемент и др.).

## *Принципы профилактики и терапии гипоксии*

1. Этиотропный. При экзогенной гипоксии – нормализация РО2 во вдыхаемом воздухе, при гипокапнии - добавление СО2, при измененном барометрическом давлении – нормализация его; При эндогенных гипоксиях – лечение болезни или патологического процесса, ставшего причиной развития гипоксии, а также нормобарическая или гипербарическая оксигенотерапия;
2. Патогенетический предполагает:

* ликвидация ацидоза,
* дисбаланса ионов в клетках и крови,
* защита мембран и ферментов,
* повышение интенсивности биологического окисления,
* снижение уровня функционирования органов и систем (для соответствия потребности и доставки)

1. Симптоматический – устранение тягостных субъективных ощущений (анальгетики, анестетики, транквилизаторы и др.).

Нормобарическая оксигенотерапия – дача кислородно-воздушной смеси с высоким содержанием кислорода или 100%-кислорода в условиях нормального атмосферного давления. Гипербарическая оксигенотерапия – то же, но в условиях повышенного атмосферного давления (создается в барокамере).

У каждого метода свои показания и противопоказания (с учетом вида гипоксии, ее причины и величин показателей газового состава крови). Оба метода позволяют устранить гипоксию и ее патогенные эффекты. Однако при необоснованном или неправильном использовании этих лечебных методов возможно развитие неблагоприятных последствий. Они связаны:

1. с образованием активных форм кислорода и их прямым повреждающим действием на мембраны клеток, ферменты, нуклеиновые кислоты, белки.
2. с чрезмерным усилением процессов ПОЛ.

Проявления токсического действия избытка кислорода встречаются в 3 вариантах:

1. судорожный (при преимущественном поражении головного и спинного мозга);
2. гиповентиляционный (при преимущественном поражении легких: ателектазы, отек);
3. общетоксический (заключается в развитии ПОН).