



Гипероксия: патофизиология, клиника, профилактика

Лекция для студентов ФГБОУ ВО ВолГГМУ Минздрава России

Лектор: кандидат медицинских наук, доцент кафедры
патофизиологии, клинической патофизиологии

Данил Сергеевич Липов

Физиология кислородного обмена

Роль кислорода

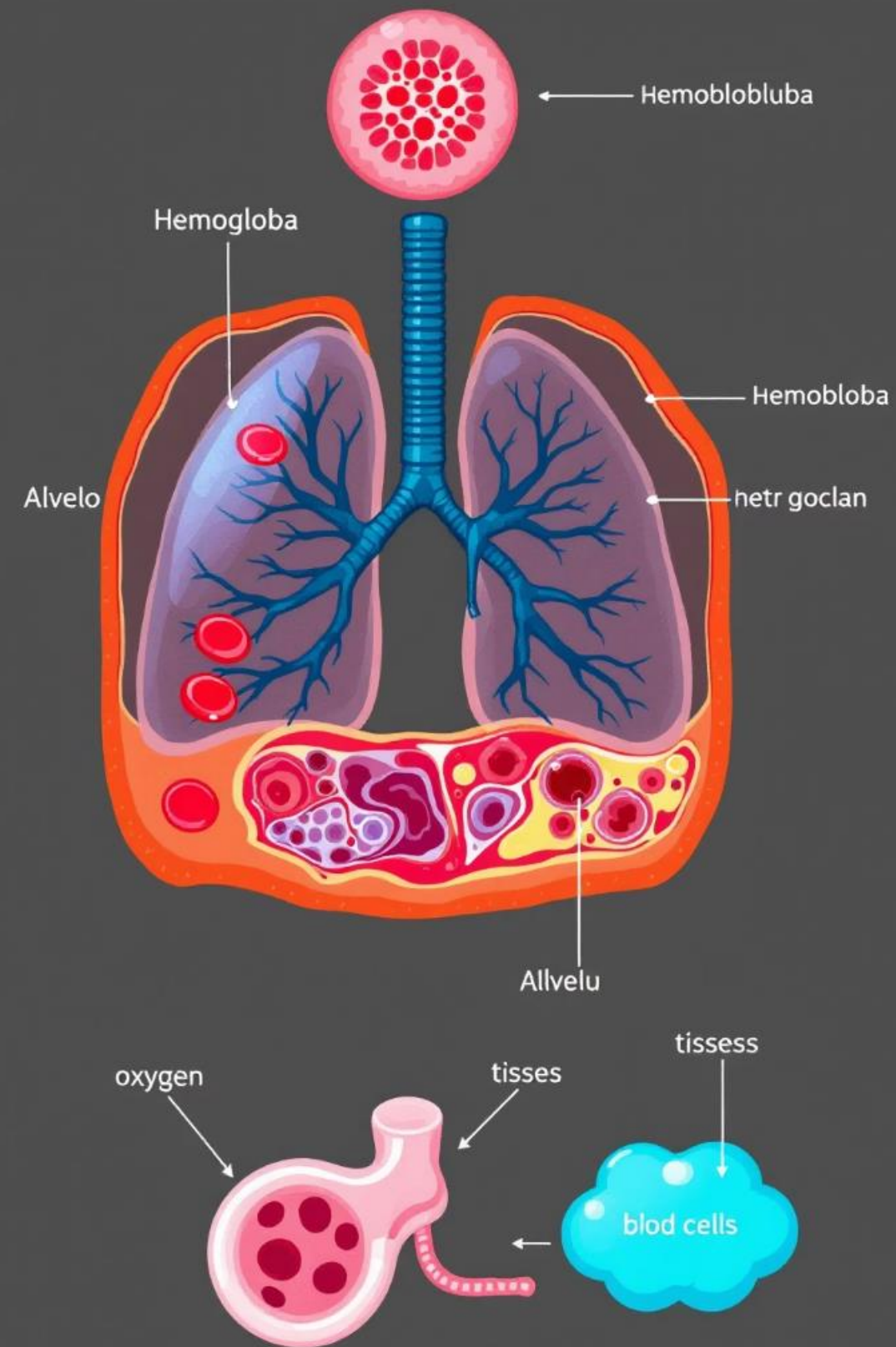
Кислород – ключевой субстрат аэробного метаболизма. Он обеспечивает синтез АТФ в дыхательной цепи митохондрий путем окислительного фосфорилирования. При полном окислении 1 молекулы глюкозы образуется 38 молекул АТФ, в сравнении с 2 АТФ при анаэробном гликолизе.

Транспорт кислорода

Осуществляется гемоглобином (97%) и в растворенном виде (3%). Определяется сродством гемоглобина к O_2 (кривая диссоциации). На сродство влияют pH, pCO_2 , температура, 2,3-ДФГ. Доставка O_2 тканям (DO_2) зависит от сердечного выброса и содержания O_2 в артериальной крови.

Нормальные показатели

PaO_2 артериальной крови: 80-100 мм рт.ст. PO_2 тканей: 20-40 мм рт.ст. Сатурация артериальной крови (SaO_2): 95-98%. Сатурация венозной крови (SvO_2): 60-75%. Нормальный кислородный каскад обеспечивает градиент от альвеол к митохондриям.



Определение и причины гипероксии

Патологическое состояние, возникающее при избыточном поступлении кислорода в организм, характеризующееся нарушением окислительно-восстановительного баланса с потенциальным повреждением тканей.

Определение

Повышение P_{aO_2} артериальной крови выше 100 мм рт.ст., клинически значимая гипероксия обычно развивается при $P_{aO_2} > 300$ мм рт.ст. с повышением сатурации до 100% и увеличением растворенного кислорода в плазме.

Ятрогенные причины

Избыточная ИВЛ ($FiO_2 > 0,6$ более 24 часов), длительная гипербарическая оксигенация ($> 2,0$ АТА), ошибки при оксигенотерапии (подача $O_2 > 6$ л/мин), игнорирование показателей пульсоксиметрии и газового состава крови.

Группы риска

Пациенты отделений реанимации с ОРДС и ИВЛ, недоношенные дети (с массой < 1500 г), профессиональные дайверы, пациенты после кардиохирургических операций, лица с хронической респираторной недостаточностью при неконтролируемой оксигенотерапии.

При длительном воздействии высоких концентраций кислорода риск развития оксидативного стресса и связанных с ним осложнений значительно возрастает, особенно у пациентов с исходно нарушенной антиоксидантной защитой.

Молекулярные и клеточные механизмы гипероксии



Образование АФК

Избыток O_2 активирует NADPH-оксидазу и ксантинооксидазу, что приводит к образованию $O_2^{\bullet-}$ (супероксид-аниона). Супероксиддисмутаза конвертирует его в H_2O_2 (перекись водорода), которая через реакцию Фентона образует $\bullet OH$ (гидроксильный радикал) – самый реактивный из АФК.



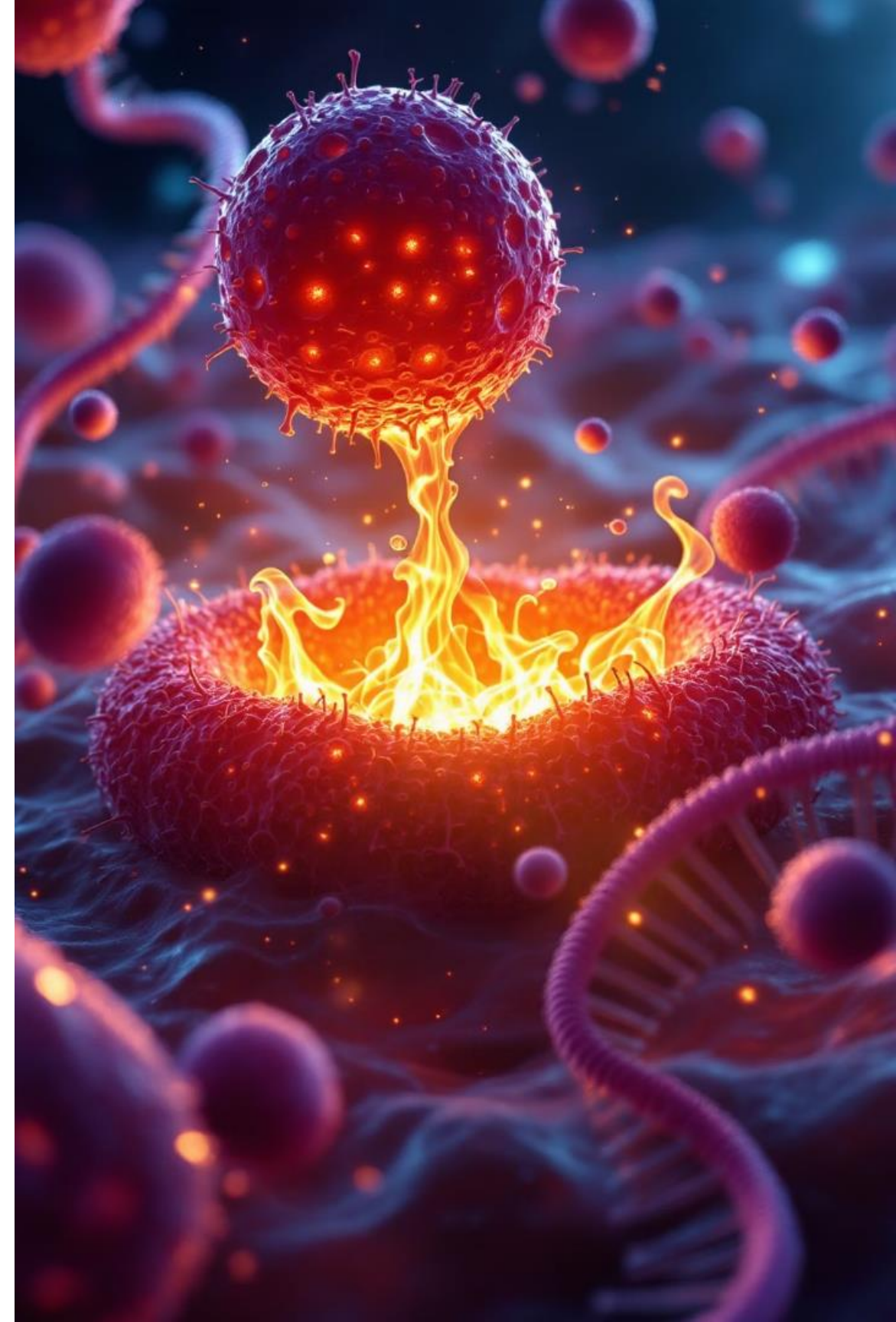
Окислительный стресс

АФК атакуют полиненасыщенные жирные кислоты мембран, инициируя цепную реакцию перекисного окисления липидов с образованием малондиальдегида и 4-гидроксиноненаля. В ДНК возникают одно- и двуцепочечные разрывы, окисление гуанина до 8-оксо-гуанина, что нарушает экспрессию генов и репликацию.



Нарушение метаболизма

Окисление SH-групп комплексов I, III и IV дыхательной цепи митохондрий снижает синтез АТФ на 30-50%. Нарушается работа Na^+/K^+ -АТФазы и Ca^{2+} -АТФазы, что приводит к отеку клеток и активации кальций-зависимых протеаз. Индуцируется апоптоз через высвобождение цитохрома C из митохондрий.



Влияние гипероксии на дыхательную систему

Первичные изменения

Прямое повреждение альвеолярного сурфактанта свободными радикалами. Окисление фосфолипидов и белков SP-A и SP-B. Инактивация глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы в альвеолоцитах II типа, что снижает местную антиоксидантную защиту на 40-60%.

Морфологические изменения

Гиалиновые мембраны из фибрина и клеточного детрита на базальной мембране альвеол. Интерстициальный фиброз с отложением коллагена типов I и III. Гетерогенная эмфизема с разрушением эластана. Атрофия респираторного эпителия с потерей реснитчатых клеток и бокаловидных клеток.



Воспалительная реакция

Активация NF-κB и выброс IL-1β, IL-6, IL-8 и TNF-α альвеолярными макрофагами. Массивная инфильтрация нейтрофилами с высвобождением миелопероксидазы и протеаз. Интерстициальный и альвеолярный отек с повышением проницаемости капилляров на 200-300%.

Клинические проявления

Кислород-индуцированный пневмонит с тахипноэ (ЧДД >30/мин) и снижением комплайенса легких на 30-40%. Бронхолегочная дисплазия у недоношенных с FiO₂ >0,6 более 7 дней. Ретролентальная фиброплазия. Трахеобронхит с мучительным непродуктивным кашлем и субстернальной болью.



Влияние гипероксии на нервную систему

Патогенез нейротоксичности

- Нарушение метаболизма глутамата с повышением на 75-120% внеклеточной концентрации
- Истощение ГАМК на 40-60% и снижение активности глутаматдекарбоксилазы
- Повышение возбудимости нейронов вследствие ингибирования K^+ - Na^+ -АТФазы
- Оксидативное повреждение миелиновых оболочек со снижением скорости проведения на 25-35%
- Усиление липидной пероксидации в мембранах нейронов на 200-300%

Симптомы ЦНС-токсичности

- Судороги тонико-клонического характера, резистентные к стандартным антиконвульсантам
- Спутанность сознания со снижением шкалы Глазго на 3-5 баллов
- Парестезии, головокружение, прогрессирующие в течение 4-6 часов
- Туннельное зрение и снижение периферического поля зрения на 15-20°
- Подергивание мышц лица и конечностей (миоклонус) при $pO_2 > 2.0$ атм

Факторы риска

- $FiO_2 > 60\%$ в течение более 6 часов или $> 40\%$ более 24 часов
- Повышенное парциальное давление $O_2 > 1.6$ атм при гипербарической оксигенации
- Предшествующие судороги в анамнезе (риск выше в 3.2 раза)
- Прием медикаментов, снижающих судорожный порог (трициклические антидепрессанты, метилксантины)
- Гипогликемия < 3.5 ммоль/л как потенцирующий фактор

Сердечно-сосудистые эффекты гипероксии

Гемодинамические изменения

Периферическая вазоконстрикция на 15-25% из-за снижения синтеза NO на 30-40%. Централизация кровообращения наблюдается через 30-40 минут при $\text{FiO}_2 > 80\%$.

Повышение системного сосудистого сопротивления на 40-50% от исходного. Снижение венозного возврата на 18-22% наблюдается при $\text{pO}_2 > 300$ мм рт.ст. в течение > 2 часов.

Эффекты на миокард

Снижение сердечного выброса на 10-20% в первые 60-90 минут.

Повышение работы миокарда на 25-30% приводит к увеличению потребности в кислороде при парадоксальном снижении его доставки.

Наджелудочковые аритмии возникают у 18% пациентов из-за электрической нестабильности кардиомиоцитов при окислительном повреждении кальциевых каналов.

Клинические последствия

Парадоксальное снижение доставки O_2 к тканям на 15-30% несмотря на гипероксемию. Риск ишемии миокарда увеличивается в 2,4 раза у пациентов с ИБС при $\text{FiO}_2 > 60\%$ более 3 часов.

Развитие оксидативного стресса в эндотелии сосудов происходит через активацию NADPH-оксидазы, увеличивая риск тромбообразования на 35-45% в течение 4-6 часов экспозиции.

Системные и клеточные последствия гипероксии



Клеточная гибель

Активация каспаз-3 и 9 через 3-6 часов при $FiO_2 > 70\%$. Усиление апоптоза на 40-60% при $pO_2 > 300$ мм рт.ст. Фрагментация ДНК наблюдается у 35-45% клеток.



Повреждение сетчатки

Вазоспазм ретинальных сосудов на 30-45% при $FiO_2 > 80\%$. Неоваскуляризация через 48-72 часа. Риск ретинопатии недоношенных увеличивается в 3,2 раза при $pO_2 > 250$ мм рт.ст.



Почечная дисфункция

Снижение почечного кровотока на 25-35% через 2-3 часа. Повреждение проксимальных канальцев с повышением KIM-1 и NGAL на 70-90%. Снижение клубочковой фильтрации на 15-20%.



Гепатотоксичность

Центролобулярный некроз затрагивает 20-30% гепатоцитов при экспозиции > 12 часов. Повышение трансаминаз на 150-200%. Нарушение детоксикации ксенобиотиков через ингибирование цитохрома P450 на 40-60%.

Тяжесть проявлений коррелирует с длительностью экспозиции и концентрацией кислорода. При $FiO_2 > 80\%$ в течение > 6 часов риск необратимых изменений увеличивается в 4,5 раза.

Клинические проявления и диагностика гипероксии

Система	Симптомы	Диагностика
Дыхательная	Сухой кашель (65-75% случаев), загрудинная боль при $FiO_2 > 70\%$, одышка при нагрузке, абсорбционные ателектазы (20-25%)	МСКТ (снижение плотности лёгочной ткани на 30-40%), спирометрия (падение DLCO на 15-20%), определение индекса оксигенации P/F
Нервная	Тонико-клонические судороги (при $pO_2 > 400$ мм рт.ст.), парестезии (40-50%), головокружение, сужение полей зрения на 15-25°, тошнота и рвота (30-35%)	ЭЭГ (изменения биопотенциалов на 30-40%), МРТ головного мозга, оценка проводимости по зрительному нерву
ССС	Синусовая брадикардия ($ЧСС < 60$ уд/мин), желудочковые аритмии (10-15%), снижение СИ на 15-20%, снижение АД (85-90/50-55 мм рт.ст.)	ЭКГ (удлинение QT на 20-35 мс), доплер-ЭхоКГ (оценка TAPSE, e'/a'), измерение вариабельности АД
Лабораторные тесты	Снижение гемоглобина (на 5-10 г/л), повышение гематокрита (на 3-5%), биохимические признаки повреждения тканей	Газы артериальной крови ($pO_2 > 100$ мм рт.ст. при дыхании воздухом), 8-изопропан (↑ на 150-200%), SOD (↓ на 30-40%), каталаза (↓ на 25-35%), TBARS (↑ на 180-220%)

Профилактика и лечение гипероксии

Рациональная оксигенотерапия

Используйте минимально достаточную FiO_2 с пошаговым снижением на 5-10% каждые 20-30 минут. Поддерживайте целевую SpO_2 94-98% для взрослых и 88-92% при ХОБЛ (риск гиперкапнии повышается на 30-40%).

Для недоношенных новорожденных целевая SpO_2 90-95% с колебаниями не более $\pm 2\%$. Обязательный непрерывный мониторинг: пульсоксиметрия и капнография с записью тренда каждые 2-4 часа.

Мониторинг газового состава крови

Анализ газов артериальной крови каждые 3-4 часа в остром периоде, затем каждые 6-8 часов. Поддерживайте PaO_2 80-100 мм рт.ст., pH 7,35-7,45, PaCO_2 35-45 мм рт.ст.

Используйте транскутанные датчики PO_2 с калибровкой каждые 4 часа. При $\text{PaO}_2 > 120$ мм рт.ст. немедленно снижайте FiO_2 на 15-20%, контроль через 15 минут.

Оптимизация режимов ИВЛ

Титруйте PEEP (4-8 см H_2O) и FiO_2 (шаг 0,1) по ARDSnet протоколу. Применяйте протективную вентиляцию: дыхательный объем 6-8 мл/кг ИМТ, давление плато < 30 см H_2O , driving pressure < 15 см H_2O .

При рефрактерной гипоксемии ($\text{P/F} < 150$) рассмотрите альтернативные методы: APRV с I:E=4:1, HFOV с амплитудой 90%, или VV-ECMO с потоком 3-5 л/мин и FiO_2 мембраны 0,6-0,8.

Заключение и практические рекомендации

1 Гипероксия - потенциально опасное ятрогенное состояние

Кислород – лекарственное средство с дозозависимыми эффектами. При $PaO_2 > 100$ мм рт.ст. риск оксидативного повреждения возрастает на 30-45%. Документируйте показания к оксигенотерапии в истории болезни.

2 Принцип минимальной достаточности кислорода

Начинайте с FiO_2 0,28-0,35 и титруйте с шагом 0,05-0,1 до целевых значений SpO_2 . Используйте автоматизированные системы контроля FiO_2 при длительной оксигенотерапии. Проверяйте газовый состав крови каждые 4-6 часов.

3 Дифференцированный подход к группам группам риска

У недоношенных поддерживайте SpO_2 90-92%, снижая риск ретинопатии на 40%. При ХОБЛ целевая SpO_2 88-92% снижает риск гиперкапнии на 35%. После кардиохирургических вмешательств ограничивайте FiO_2 до 0,5 для уменьшения реперфузионного повреждения.