

Гипоксия: патофизиологические механизмы и клиническое значение

Лекция для студентов ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

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

Данил Сергеевич Липов



Определение и классификация гипоксии

Определение

Гипоксия - патологический процесс, характеризующийся недостаточным снабжением тканей кислородом или нарушением его утилизации, приводящий к энергетическому дефициту и дисфункции клеток.

Гипоксемия - снижение парциального давления кислорода в артериальной крови ($pO_2 < 80$ мм рт.ст.) и/или уменьшение насыщения гемоглобина кислородом ($SaO_2 < 95\%$).

Типы гипоксии

- Гипоксическая (дыхательная) - при нарушении поступления O_2 через дыхательные пути
- Анемическая (гемическая) - при снижении кислородной ёмкости крови
- Циркуляторная (застойная) - при нарушении кровообращения и доставки O_2
- Тканевая (гистотоксическая) - при нарушении утилизации O_2 клетками
- Смешанная - сочетание нескольких механизмов гипоксии

Формы и стадии

- Острая (до 12 часов) - быстрое развитие при внезапном нарушении оксигенации
- Подострая (от 12 часов до 3-4 суток) - промежуточный вариант течения
- Хроническая (более 3-4 суток) - длительное воздействие гипоксического фактора
- Компенсированная - включены механизмы адаптации и поддержания функций
- Декомпенсированная - истощение компенсаторных механизмов с нарушением функций

Гипоксическая гипоксия (дыхательная)

Патофизиология

Снижение pO_2 в артериальной крови (<80 мм рт.ст.) и $SaO_2 <90\%$ при нормальном или сниженном pCO_2 в альвеолярном воздухе. Возникает из-за недостаточного поступления O_2 в альвеолы или нарушения его диффузии через альвеолярно-капиллярную мембрану.



Патогенез

Снижение альвеолярной вентиляции, вентиляционно-перфузионное несоответствие (V/Q), нарушение диффузии газов, анатомическое или функциональное шунтирование крови. Развивается дыхательная недостаточность с гипоксемией и возможным респираторным ацидозом.



Примеры

Острые: пневмония, отёк лёгких, ОРДС, пневмоторакс, аспирация. Хронические: ХОБЛ, интерстициальные заболевания лёгких, муковисцидоз. Особые: высотная болезнь (барометрическая гипоксия), гиповентиляционный синдром при ожирении.



Клинические признаки: центральный цианоз (при $SaO_2 <85\%$), тахипноэ, одышка, участие вспомогательной мускулатуры в дыхании, тахикардия, возбуждение, изменение сознания (от беспокойства до сопора). При хронической форме - полицитемия, лёгочная гипертензия, формирование *cor pulmonale*.

Анемическая гипоксия (гемическая)

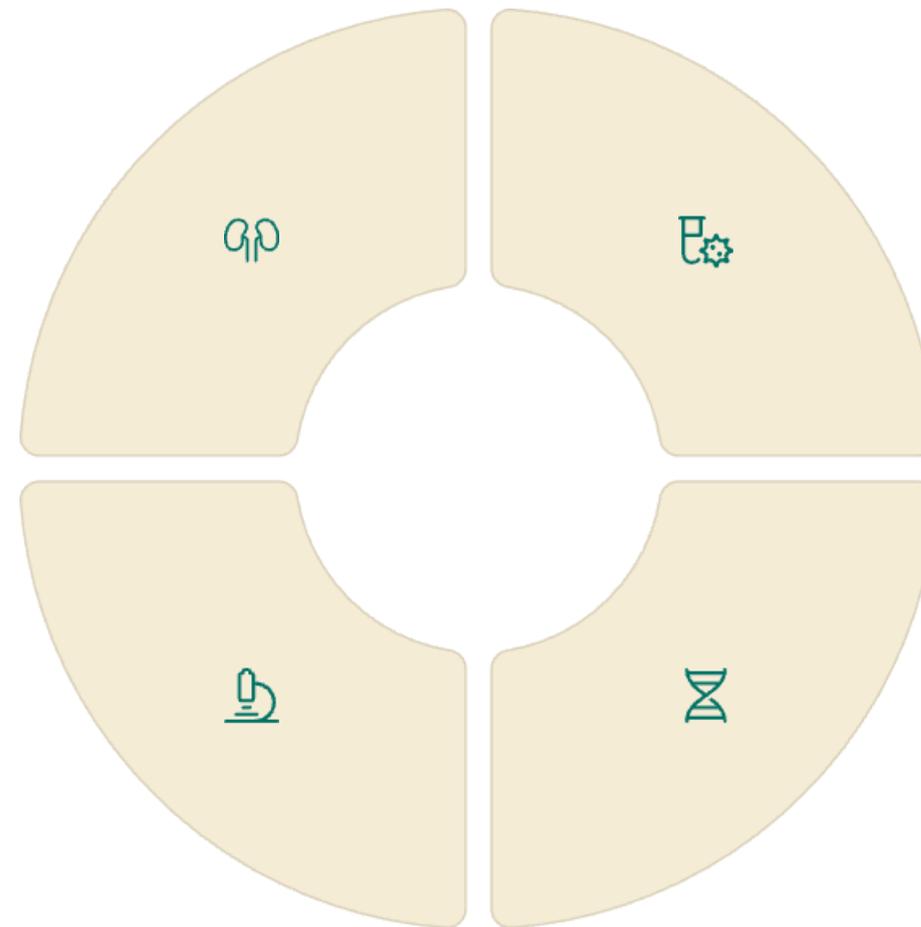
Характеризуется сниженной кислородной ёмкостью крови при нормальном парциальном давлении O_2 в артериальной крови (PaO_2) и альвеолах.

Патогенез

Снижение кислородной ёмкости крови при нормальном PaO_2 . Нарушается транспорт O_2 , развивается тканевая гипоксия несмотря на достаточную оксигенацию легких. Компенсаторно увеличивается сердечный выброс и минутный объем дыхания.

Диагностические критерии

Количественный дефицит Hb ($\sigma < 130$ г/л, $\text{♀} < 120$ г/л), сниженный гематокрит, ретикулоцитоз/ретикулоцитопения, изменения эритроцитарных индексов, повышение лактата в крови. Клинические признаки: бледность, тахикардия, одышка при физической нагрузке, слабость, головокружение.



Этиология

Анемии (железодефицитная, B_{12} -дефицитная, гемолитическая, апластическая), острая кровопотеря, метгемоглобинемия ($> 1.5\%$), карбоксигемоглобинемия при отравлении угарным газом, гемоглобинопатии (серповидноклеточная анемия, талассемии).

Механизмы повреждения

При отравлении CO: связывание с Hb в 240 раз эффективнее O_2 , образование HbCO, сдвиг кривой диссоциации Hb O_2 влево. При метгемоглобинемии: окисление Fe^{2+} в Fe^{3+} , неспособный переносить O_2 . При анемиях: абсолютное снижение числа эритроцитов или Hb.

Циркуляторная гипоксия (застойная)



Снижение сердечного выброса

ХСН, кардиогенный шок, острый инфаркт миокарда, тампонада сердца, аритмии. Снижение доставки O_2 к тканям при нормальном содержании Hb и pO_2 в крови.



Нарушения микроциркуляции

ДВС-синдром, сепсис, геморрагический и анафилактический шок. Агрегация тромбоцитов, образование микротромбов, увеличение вязкости крови, замедление кровотока в капиллярах.



Артериовенозное шунтирование

Шунтовый индекс более 25%, артериовенозные мальформации, цирроз печени. Кровь минует капиллярное русло, что приводит к гипоксии тканей даже при нормальном объёме кровотока.

Характерные признаки: венозная гиперемия, нарушение венозного оттока, недостаточная доставка кислорода к тканям. Клинически проявляется отёками, цианозом периферических тканей, похолоданием конечностей, тахикардией, одышкой и снижением диуреза. Особенностью является несоответствие между нормальным содержанием O_2 в крови и гипоксией тканей.

Тканевая (гистотоксическая) гипоксия



Нарушение утилизации O_2 на клеточном уровне

Блокада дыхательной цепи митохондрий в комплексах I-IV. Снижение активности ферментов окислительного фосфорилирования приводит к дефициту АТФ и переходу на анаэробный метаболизм. Энергетический дефицит возникает несмотря на нормальный уровень кислорода в крови.



Диагностические признаки

Повышение pO_2 в венозной крови (>46 мм рт.ст.) при нормальном артериовенозном шунтировании. Снижение артериовенозной разницы по кислороду.

Метаболический ацидоз с повышением уровня лактата в крови (>2 ммоль/л). Повышение соотношения лактат/пируват $>10:1$. Низкая эффективность кислородотерапии.



Этиология

Отравления: цианиды (блокируют цитохромоксидазу), угарный газ (СО, образует карбоксигемоглобин), сероводород (H_2S), мышьяковистые соединения. Авитаминозы: дефицит тиамин (В1) нарушает окисление пирувата. Септический шок (эндотоксины повреждают митохондрии). Длительная гипоксия любого генеза.



Клинические и биохимические проявления

Нарушение активности цитохромоксидазы и оксидоредуктаз. Быстрое истощение энергетических запасов клетки. Интоксикация ЦНС (судороги, кома). Повреждение миокарда (аритмии, гипотензия). Нарушение функции почек (олигурия). Активация перекисного окисления липидов. Резистентность к стандартной терапии.

Смешанная гипоксия



Полиорганная недостаточность

Комбинация циркуляторной, гипоксической и тканевой гипоксии. Характерна для тяжелых травм, сепсиса и обширных ожогов. Летальность достигает 60-70%.



Шок различной этиологии

Гиповолемический (кровопотеря > 30%), септический (эндотоксемия), анафилактический. Сочетание гемической, циркуляторной и тканевой гипоксии. Лактат > 4 ммоль/л.



Кардиогенный шок

СВ < 2,2 л/мин/м², гипотензия (САД < 90 мм рт.ст.), тахипноэ > 30/мин, олигурия < 0,5 мл/кг/ч. Тяжелая циркуляторно-гипоксическая форма с SvO₂ < 45%.

Наиболее распространена в клинической практике (75% случаев гипоксических состояний). Характеризуется сочетанием нескольких патогенетических механизмов с взаимным отягощением. Диагностика основана на комплексной оценке газового состава крови, тканевой оксиметрии и метаболических маркеров (соотношение лактат/пируват > 20:1). Требуется немедленной многокомпонентной терапии.

Компенсаторно-приспособительные реакции при гипоксии

Адаптация к гипоксии включает каскад реакций на разных уровнях организации



Срочные (минуты-часы)

Гипервентиляция (↑ ЧДД на 50-100%), тахикардия (ЧСС > 100/мин), вазоконстрикция в некритических органах, расширение коронарных и мозговых сосудов. Увеличение сердечного выброса на 20-30%. Выброс депонированных эритроцитов из селезенки (до 200 мл).



Долговременные (дни-недели)

Эритроцитоз (повышение гематокрита на 5-10%), синтез фетального гемоглобина (HbF), увеличение 2,3-ДФГ на 15-30% (смещает кривую диссоциации вправо). Повышается кислородная емкость крови на 10-15% и возрастает эффективность экстракции кислорода тканями до 60-75%.



Клеточные адаптации

Активация HIF-1 α в течение 30-60 минут, индукция анаэробного гликолиза с повышением активности ЛДГ в 2-4 раза, увеличение митохондриальной плотности на 20-40%, синтез ферментов антиоксидантной защиты (СОД, каталаза), реструктуризация дыхательной цепи с усилением активности комплексов I и III.



Гуморальные изменения

Повышение концентрации эритропоэтина (EPO) в 10-100 раз (норма 10 мЕд/мл), экспрессия фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в 5-7 раз, усиление экспрессии транспортеров глюкозы GLUT-1 и GLUT-3 на 30-50%, индукция цитопротекторных белков теплового шока (HSP70, HSP90). Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Эффективность компенсаторных механизмов определяет тяжесть клинической картины и прогноз при гипоксических состояниях. При снижении pO_2 до 60 мм рт.ст. включаются все уровни адаптации.

Метаболические нарушения при гипоксии

При снижении pO_2 ниже 60 мм рт.ст. происходят следующие метаболические изменения:

Анаэробный гликолиз

Эффект Пастера: снижение эффективности синтеза АТФ с 38 до 2 молекул на 1 молекулу глюкозы. Повышение активности ЛДГ в 2-4 раза. Увеличение потребления глюкозы в 3-5 раз. Снижение энергетического потенциала клетки на 50-70%.

Оксидативный стресс

Повышение образования АФК в 3-5 раз (супероксидный анион O_2^- , перекись водорода H_2O_2 , гидроксильный радикал $OH\cdot$). Снижение активности антиоксидантных систем на 40-60%. Перекисное окисление липидов мембран с увеличением концентрации малонового диальдегида в 2-3 раза.



Метаболический ацидоз

Накопление лактата (норма 0,5-1,5 ммоль/л, при гипоксии до 5-15 ммоль/л), снижение pH до 7,35-6,8. Нарушение буферных систем: бикарбонатной на 30-40%, гемоглобиновой на 20%. Дефицит оснований (BE) от -2 до -15 ммоль/л.

Изменение метаболических путей

Активация пентозофосфатного пути на 60-80%, усиление липолиза с повышением концентрации свободных жирных кислот до 0,8-1,2 ммоль/л (норма 0,3-0,6). Угнетение цикла Кребса на 30-50%. Нарушение β -окисления жирных кислот с накоплением ацил-КоА.

Нарушения функций органов при гипоксии



ЦНС

Снижение кровотока на 25-30% вызывает нарушение когнитивных функций. При pO_2 менее 45 мм рт.ст. развивается спутанность сознания, судороги. Снижение pO_2 ниже 30 мм рт.ст. приводит к коме, повреждению нейронов гиппокампа и коры в течение 3-5 минут.



Сердце

Снижение сократимости миокарда на 40-50% при pO_2 менее 60 мм рт.ст. Развитие субэндокардиальной ишемии с элевацией/депрессией ST до 2 мм. Возникновение желудочковых аритмий у 70% пациентов при SaO_2 ниже 80%. Снижение коронарного резерва на 60-70%.



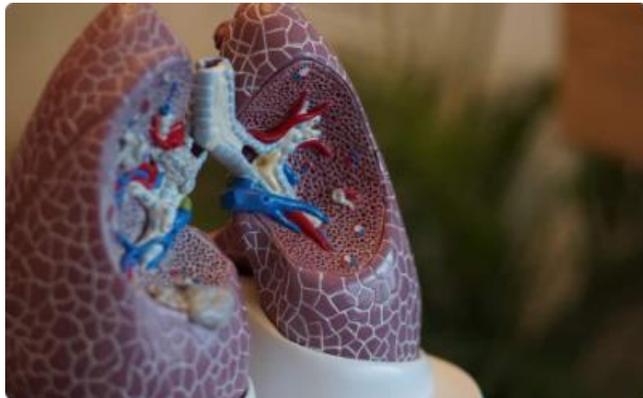
Почки

Снижение СКФ на 30-40% при PaO_2 менее 70 мм рт.ст. Острое повреждение почек с повышением креатинина до 150-300 мкмоль/л у 35% пациентов с тяжёлой гипоксией. Нарушение реабсорбции Na^+ на 25-35% и K^+ на 20-30% в проксимальных канальцах.



Печень

Центрлобулярный некроз при SaO_2 менее 85% в течение 12-24 часов. Повышение трансаминаз (АЛТ, АСТ) в 2-5 раз. Нарушение детоксикационной функции со снижением клиренса лекарств на 40-60%. Угнетение синтеза факторов свёртывания с увеличением ПВ до 15-20 сек.



Лёгкие

Развитие ОРДС с индексом PaO_2/FiO_2 менее 300 мм рт.ст. Повышение проницаемости альвеолокапиллярной мембраны в 3-4 раза. Снижение податливости лёгких на 40-60%. Отёк лёгких с увеличением внесосудистой воды до 10-15 мл/кг (норма <7 мл/кг)

Диагностика гипоксических состояний

Газовый анализ крови

- pO_2 (N: 80-100 мм рт.ст.) - снижается при всех типах гипоксии
- pCO_2 (N: 35-45 мм рт.ст.) - повышается при гиповентиляции
- SaO_2 (N: 95-99%) - чувствительность 92-95% при гипоксемии
- pH (N: 7.35-7.45) - ацидоз при тяжёлой гипоксии
- BE (N: ± 2 ммоль/л) - метаболический ацидоз при тканевой гипоксии

Неинвазивные методы

- Пульсоксиметрия (SpO_2) - специфичность 88-95%, снижается при $SaO_2 < 90\%$
- Капнография ($EtCO_2$ N: 35-40 мм рт.ст.) - повышение/снижение при разных типах гипоксии
- Транскутанное измерение pO_2 и pCO_2 - изменение на 10-15% позже артериальных показателей
- Тканевая оксиметрия (StO_2 N: 60-80%) - снижается при микроциркуляторной гипоксии

Биохимические маркеры

- Лактат крови (N: < 2 ммоль/л) - повышение на 30-50% при тканевой гипоксии в течение 15-20 минут
- Гидрокарбонат (HCO_3^-) (N: 22-26 ммоль/л) - снижается при метаболическом ацидозе
- Дефицит оснований (BE) - коррелирует с тяжестью тканевой гипоксии

Принципы коррекции гипоксических состояний

Этиотропная терапия

Устранение причины гипоксии:
бронходилататоры при бронхоспазме (сальбутамол 2,5-5 мг через небулайзер), антибиотики при пневмонии, тромболизис (алтеплаза 0,9 мг/кг) при ТЭЛА.
Эффективность оценивается по повышению PaO_2 на ≥ 10 мм рт.ст.

Антигипоксанты

Цитохром С (по 10-15 мг в/в при лактате >4 ммоль/л), сукцинат натрия (12 мг/кг при ВЕ <-5), креатинфосфат (2 г при ишемии миокарда), милдронат (500-1000 мг/сут при хронической гипоксии).
Применение при лактате >2 ммоль/л и снижении $StO_2 <60\%$.

Оксигенотерапия

Низкопоточная (1-4 л/мин через назальные канюли при SpO_2 90-92%), высокопоточная (40-60 л/мин при $SpO_2 <90\%$), гипербарическая (2,0-2,5 АТА при отравлении СО с $COHb >25\%$). Целевой уровень SpO_2 94-98% (88-92% при ХОБЛ).

Улучшение гемодинамики

Инотропы при снижении СИ $<2,2$ л/мин/м² (добутамин 2,5-10 мкг/кг/мин), вазопрессоры при САД <65 мм рт.ст. (норадреналин 0,05-0,5 мкг/кг/мин), инфузионная терапия (кристаллоиды 20-30 мл/кг при гиповолемии). Мониторинг $ScvO_2$ с целевым уровнем $>70\%$.

Коррекция анемии

Трансфузия эритроцитарной массы при $Hb <70$ г/л (при ИБС <80 г/л), препараты железа (Fe^{2+}) при железодефицитной анемии (до 200 мг/сут), эритропоэтин при хронической почечной недостаточности (50-100 МЕ/кг 3 раза в неделю). Целевой Hb 90-100 г/л.