

# УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ ПО ОРГАНИЗАЦИИ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТОВ ПО ТЕМЕ «ГИПОКСИЯ И ГИПЕРОКСИЯ»

## *Введение*

Кислород играет ключевую роль в поддержании клеточного метаболизма и энергообмена через окислительное фосфорилирование в митохондриях. Недостаточное поступление кислорода в ткани (гипоксия) вызывает органную дисфункцию, ацидоз и может приводить к необратимому повреждению мозга и сердца. Напротив, избыток кислорода (гипероксия) сопряжён с генерацией активных форм кислорода, что провоцирует токсическое повреждение лёгочной ткани и центральной нервной системы. Нарушение гомеостаза кислорода лежит в основе многих патологий — от кардиореспираторных заболеваний до цитотоксических состояний при интоксикациях. Глубокое понимание регуляции транспорта и высвобождения  $O_2$  обеспечивает основу для разработки современных терапевтических подходов. В ответ на гипоксию активируются гипоксией индуцирующие факторы транскрипции (HIF), запускающие адаптивные процессы, включая ангиогенез и метаболическую перестройку. Гипероксия же приводит к перекисному окислению липидов и апоптозу клеток через избыточную выработку ROS. Клинические примеры варьируются от болезни высот до осложнений оксигенотерапии при ИВЛ. Интеграция знаний физиологии, биохимии и патологической физиологии необходима для эффективного решения клинических задач. Данный материал позволит студентам системно изучить классификации, этиологию, патогенез и методы коррекции гипоксии и гипероксии, опираясь на современные научные данные.

## *Глоссарий*

**Гипоксия** — состояние, при котором доставка кислорода к тканям недостаточна для поддержания аэробного метаболизма и гомеостаза.

**Гипоксемия** — снижение парциального давления кислорода в артериальной крови ( $PaO_2$ ) ниже нормального диапазона (75–100 мм Hg), являющееся признаком нарушения оксигенации крови.

**Аноксия** — полный отказ доставки кислорода в ткани ( $PaO_2 \approx 0$  мм Hg), приводящий к быстрому энергетическому дефициту и некрозу клеток; часто встречается при внезапной асфиксии или остановке кровообращения.

**Анемическая гипоксия** — уменьшение кислородопереносящей способности крови вследствие снижения концентрации гемоглобина или его функциональной насыщаемости (например, при железодефицитной анемии или отравлении угарным газом).

**Циркуляторная (стаз-ишемическая) гипоксия** — нарушение доставки кислорода к тканям при адекватном содержании  $O_2$  в крови, обусловленное снижением сердечного выброса или перераспределением кровотока (например, при кардиогенном шоке).

**Гистотоксическая гипоксия** — нарушение способности тканей использовать кислород на клеточном уровне (ингибирование цитохром С-оксидазы при отравлении цианидом), несмотря на нормальные показатели  $PaO_2$  и  $SaO_2$ .

**Нормоксия** — физиологический уровень кислорода в тканях и крови ( $PaO_2$  75–100 мм Hg;  $FiO_2$  21 %), обеспечивающий оптимальное функционирование аэробных процессов без активации компенсаторных механизмов.

**Гипероксия** — состояние избыточной оксигенации тканей при повышенной концентрации кислорода ( $FiO_2 > 21$  % или  $PaO_2 > 100$  мм Hg), которое может приводить к токсическому действию кислорода на легкие и ЦНС.

**$PaO_2$**  — парциальное давление растворенного кислорода в артериальной крови, определяемое по газовому составу крови; нормальные значения 75–100 мм Hg.

**$SaO_2$  (arterial oxygen saturation)** — процентный показатель насыщения гемоглобина кислородом в артериальной крови, отражающий эффективность оксигенации; нормальный диапазон 95–100%.

**$FiO_2$  (fraction of inspired oxygen)** — доля кислорода в вдыхаемой газовой смеси; в комнатном воздухе  $FiO_2 \approx 21$  %, при кислородотерапии может достигать 100 %.

**Активные формы кислорода (ROS)** — группа высокореактивных молекул (супероксид-анион, пероксид водорода, гидроксильный радикал и др.), образующихся как побочные продукты митохондриального дыхания и индуцирующих перекисное окисление липидов и повреждение ДНК при избытке кислорода.

**Факторы, индуцируемые гипоксией (HIFs)** — семейство транскрипционных факторов (HIF-1 $\alpha$ , HIF-2 $\alpha$  и др.), ключевых регуляторов клеточного ответа на дефицит кислорода, запускающих экспрессию генов, обеспечивающих адаптацию к гипоксии (ангиогенез, гликолиз).

### *Нормальная физиология и биохимия кислорода*

#### **Транспорт кислорода**

Процесс транспорта кислорода начинается с пассивной диффузии O<sub>2</sub> из альвеолярного пространства через тонкую ( $\approx 0,5$   $\mu$ m) альвеолярно-капиллярную мембрану в кровь по градиенту парциальных давлений (PaO<sub>2</sub> в альвеолах  $\approx 100$  мм Hg), что при оптимальном соотношении вентиляции и перфузии ( $V/Q \approx 1$ ) обеспечивает полное насыщение эритроцитов за один проход капиллярного русла лёгких.

Схема 1. Газообмен в лёгких:

Атмосфера  $\rightarrow$  Бронхи  $\rightarrow$  Альвеолы  $\rightleftharpoons$  Капилляры  $\rightarrow$  O<sub>2</sub> в эритроцитах/плазме

В крови O<sub>2</sub> находится в двух основных формах: растворённом в плазме ( $\sim 0,003$  мл O<sub>2</sub> /100 мл плазмы на 1 мм Hg PaO<sub>2</sub>) и связанном с гемоглобином ( $\sim 1,34$  мл O<sub>2</sub> на 1 г Hb при SaO<sub>2</sub>  $\geq 95$  %), причём последняя форма составляет  $\approx 98$  % общего запаса кислорода. Содержание кислорода в артериальной крови (CaO<sub>2</sub>) рассчитывается по уравнению

$$CaO_2 = (1,34 \times [Hb] \times SaO_2) + (0,003 \times PaO_2),$$

что наглядно демонстрирует преобладание оксигемоглобинового транспорта.

Растворённый кислород в плазме крови определяет уровень PaO<sub>2</sub> и напрямую влияет на скорость перехода O<sub>2</sub> из капилляров в ткани. Оксигемоглобин в эритроцитах выполняет функцию основного «депо» и переносчика кислорода, доставляя его к органам и тканям. Способность гемоглобина отдавать O<sub>2</sub> меняется под влиянием внутриклеточных эффекторов: повышение концентрации 2,3-бисфосфоглицерата снижает сродство Hb к O<sub>2</sub> и облегчает его высвобождение в тех участках, где это особенно необходимо.

Снижение pH и повышение парциального давления CO<sub>2</sub> в тканях реализуют *эффект Бора*, что дополнительно стимулирует отдачу кислорода в активно метаболизирующих клетках. Обратный процесс — *эффект Халдейна* — заключается в том, что дезоксигемоглобин лучше связывает CO<sub>2</sub> и



апоптоза через модуляцию MAPK- и NF-κB путей. В совокупности именно сочетание электрохимической работы цепи переноса электронов, оксидативного фосфорилирования и контролируемой ROS-сигнализации обеспечивает оптимальный баланс энерго-обеспечения и клеточного ответа на изменения уровня кислорода.

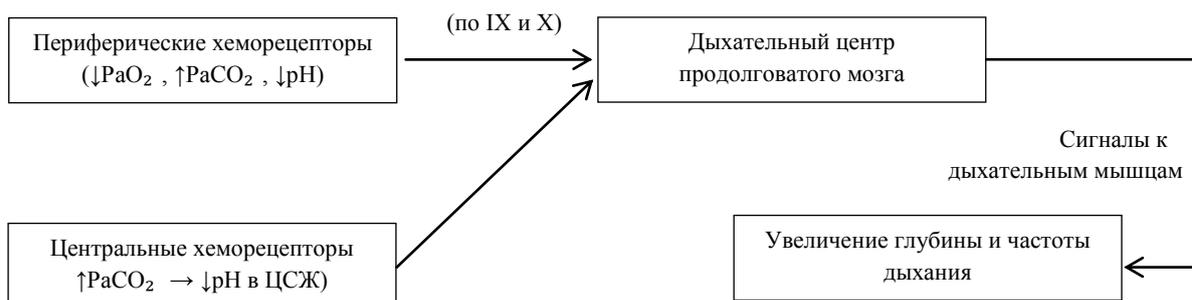
### Нейрогуморальная регуляция оксигенации

Нейрогуморальная регуляция доставки и удаления газов основана на работе центральных и периферических хеморецепторов, а также барорецепторов и легочных механорецепторов. Периферические хеморецепторы, расположенные в каротидных и аортальных синусах, мгновенно реагируют на снижение  $P_{aO_2}$  ( $< 60$  мм Нг), повышение  $P_{aCO_2}$  и снижение рН крови, посылая сигналы по языкоглоточному (IX) и блуждающему (X) нервам в дыхательный центр продолговатого мозга, что приводит к увеличению частоты и глубины дыхания. Центральные хеморецепторы на поверхности продолговатого мозга чувствительны к изменению рН спинномозговой жидкости (косвенно отражающей  $P_{aCO_2}$ ); при возрастании  $CO_2$  и падении рН они также усиливают частоту и глубину дыхания.

Кроме того, барорецепторы в стенках крупных сосудов и механорецепторы лёгких (рецепторы растяжения и раздражения) участвуют в кратковременной модуляции дыхания и сердечного выброса через рефлекс Геринга–Бройера и другие механизмы обратной связи. Все входящие сигналы интегрируются в ретикулярной формации и образуют выходные команды к дыхательным мышцам и сердцу, обеспечивая точную настройку минутного объёма дыхания и кровотока.

Таким образом, нейрогуморальный контроль обеспечивает быстрое и скоординированное изменение дыхания и гемодинамики в ответ на колебания  $O_2$ ,  $CO_2$  и рН, поддерживая гомеостаз и оптимальное снабжение тканей кислородом.

Схема 3. Нейрогуморальной регуляции оксигенации



**Периферические хеморецепторы** (каротидные и аортальные тельца) реагируют на снижение кислорода в крови, повышение  $\text{CO}_2$  и падение pH, посылая импульсы по IX и X нервам в дыхательный центр.

**Центральные хеморецепторы** в продолговатом мозге «ощущают» повышение  $\text{CO}_2$  через изменение pH спинномозговой жидкости и также активируют дыхательный центр.

Дыхательный центр интегрирует оба сигнала и посылает команды дыхательным мышцам, увеличивая частоту и глубину дыхания для восстановления нормальных уровней  $\text{O}_2$ ,  $\text{CO}_2$  и pH в крови.

## Патологическая физиология. Гипоксия

### *Принципы классификации*

Классификация гипоксии основана на том, на каком именно этапе доставки или использования кислорода происходит сбой.

**Гипоксическая (гипоксемическая) гипоксия** — недостаточный газообмен в лёгких ( $\downarrow PaO_2$ ) при шунтировании, нарушении вентиляции-перфузии или нарушении диффузии через альвеолярно-капиллярную мембрану.

**Анемическая гипоксия** — снижение кислородопереносящей способности крови при низком уровне гемоглобина или его инактивации (например, при анемии или CO-токсичности).

**Циркуляторная (стаз-ишемическая) гипоксия** — адекватный  $O_2$  в крови, но недостаточная доставка к тканям из-за  $\downarrow$ сердечного выброса или нарушенного кровотока (шок, сердечная недостаточность).

**Гистотоксическая гипоксия** — нормальные  $PaO_2$  и содержание  $HbO_2$ , но клетки не могут использовать  $O_2$  из-за блокировки дыхательной цепи (отравление цианидами, тяжёлыми металлами).

Схема 4. Принципы классификации гипоксии.



Схема иллюстрирует последовательные этапы доставки кислорода от внешней среды до митохондрий и показывает, на каком звене цепочки нарушается снабжение  $O_2$  при разных типах гипоксии:

Атмосфера → Альвеолы: здесь возникает гипоксическая гипоксия, когда в лёгких снижается газообмен (например, при шунте или нарушении вентиляции).

Альвеолы → Кровь: на этом этапе формируется анемическая гипоксия, если кровь теряет способность переносить  $O_2$  из-за низкого гемоглобина или его инактивации.

Кровь → Перфузия: циркуляторная гипоксия связана с тем, что хоть в крови и достаточно кислорода, он не поступает к тканям из-за плохого кровотока (шок, сердечная недостаточность).

Перфузия → Клетки → Митохондрии: при гистотоксической гипоксии клетки не могут «потребить» доступный  $O_2$  из-за блокировки дыхательной цепи (отравление цианидами и др.).

## Этиология и патогенез гипоксии

Причины гипоксии можно свести к четырём главным группам:

**Гипоксическая** (гипоксемическая): снижение газообмена в лёгких при пневмониях, отёке, шунтировании или на большой высоте; приводит к падению  $PaO_2$  и  $SaO_2$  .

**Анемическая:** уменьшение количества или функции гемоглобина при кровопотере, железодефицитной анемии или отравлении CO; при нормальном  $PaO_2$  кровь не способна переносить достаточный  $O_2$  .

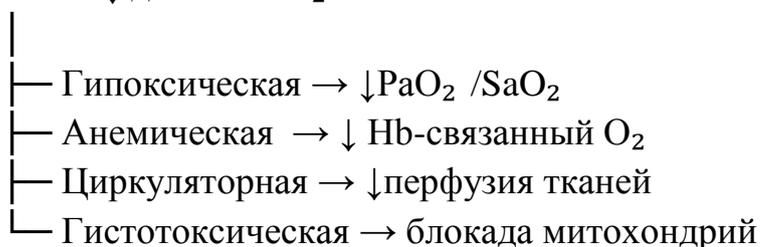
**Циркуляторная:** нарушенный кровоток при шоке, сердечной недостаточности или тромбозе; кислородная нагрузка крови в порядке, но доставка к тканям снижается из-за ↓сердечного выброса или ишемии.

**Гистотоксическая:** блокада клеточного дыхания, например, при отравлении цианидами, сульфидами или тяжёлыми металлами;  $O_2$  есть, но митохондрии не могут его использовать.

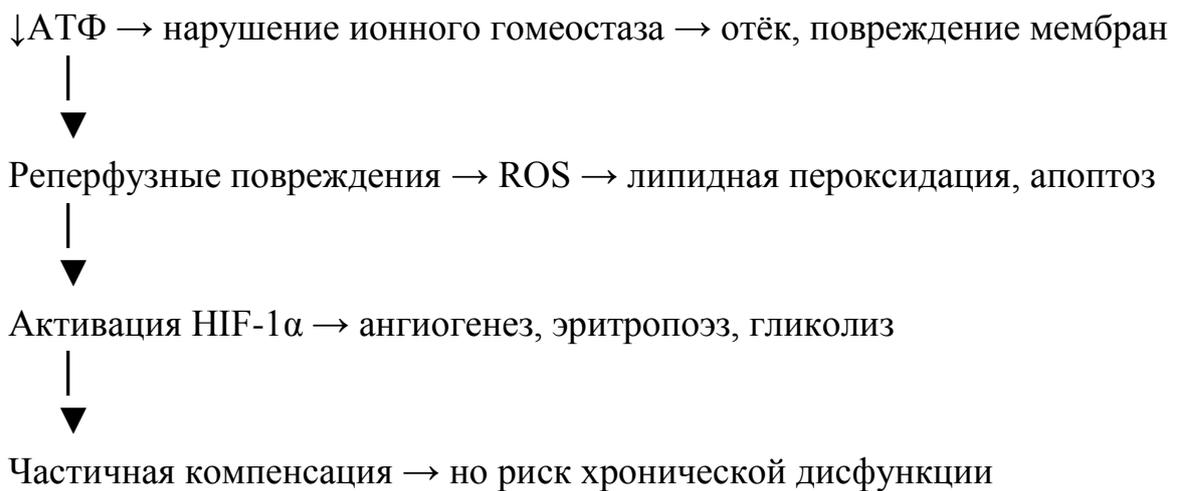
Независимо от причины при снижении доставки  $O_2$  ткани переходят на анаэробный гликолиз, что приводит к накоплению лактата и метаболическому ацидозу. Снижение АТФ-резерва нарушает функции ионных насосов ( $Na^+ /K^+$  -АТФ-аза,  $Ca^{2+}$  -АТФ-аза), вызывает накопление внутриклеточных  $Na^+$  и  $Ca^{2+}$  , отёк клеток и повреждение мембран. Избыточная ишемия усиливает образование свободных радикалов при реперфузии, обостряя липидную перекисидацию и апоптоз. Хроническая гипоксия активирует HIF-1 $\alpha$ , который стимулирует ангиогенез, эритропоэз и гликолитические пути, что частично компенсирует дефицит  $O_2$  , но при длительном дефиците термостабильность клеток нарушается, развивается фиброз и органная дисфункция.

#### Схема 5. Патогенез гипоксии

Причина ↓ доставки  $O_2$



Переключение на анаэробный гликолиз → ↑лактат → ацидоз



### **Клинические примеры и основные принципы терапии гипоксии**

В клинике гипоксия проявляется по-разному в зависимости от механизма её возникновения. При **гипоксической** гипоксии, вызванной нарушением газообмена в лёгких (пневмония, острый респираторный дистресс-синдром, высотная болезнь), пациенты жалуются на одышку, цианоз и снижение насыщения крови  $O_2$  ( $SaO_2$ ). При **анемической** гипоксии (массивная кровопотеря, тяжелая анемия или отравление CO) развивается общая слабость, тахикардия и признаки недостаточности кровообращения, несмотря на нормальные значения  $PaO_2$ . **Циркуляторная** гипоксия (кардиогенный шок, тромбоз) сопровождается холодными конечностями, низким АД и быстро прогрессирующей органной дисфункцией. При **гистотоксической** гипоксии (отравление цианидами) на фоне нормального газообмена и насыщения крови  $O_2$  появляются резкий ацидоз, судороги и нарушение сознания.

Независимо от типа, первая цель лечения — это быстрый контроль дыхания и кровообращения (алгоритм «АВС»), поддержание проходимости дыхательных путей и адекватной вентиляции. Далее терапия строится по принципу:

1. Оценка гипоксии ( $PaO_2$ ,  $SaO_2$ , лактат)
2. Общие меры:
  - Обеспечение свободных дыхательных путей
  - Титрированная оксигенотерапия (цель  $SaO_2$  92–96 %, при ХОБЛ 88–92 %)
  - Мониторинг  $SpO_2$

### 3. Специфические меры:

- Для гипоксической: неинвазивная/инвазивная вентиляция
- Для анемической: прекращение кровотечения, гемотрансфузия
- Для циркуляторной: инфузионная терапия, реперфузия при инфаркте миокарда
- Для гистотоксической: антитоксические препараты (натрий-тиосульфат при цианиде), гипербарическая оксигенация

Такой поэтапный подход позволяет не только быстро стабилизировать жизненно важные показатели, но и устранить корневую причину дефицита кислорода в тканях, что критически важно для предотвращения необратимых органических повреждений и уменьшения летальности.

## Гипероксия

### *Принципы классификации*

**Острая** – высокие концентрации  $O_2$  ( $>1$  АТМ) в течение минут-часов → ЦНС-токсичность (судороги).

**Хроническая** – умеренные концентрации  $O_2$  в течение дней-недель → поражение лёгких (интерстициальный отёк, фиброз)

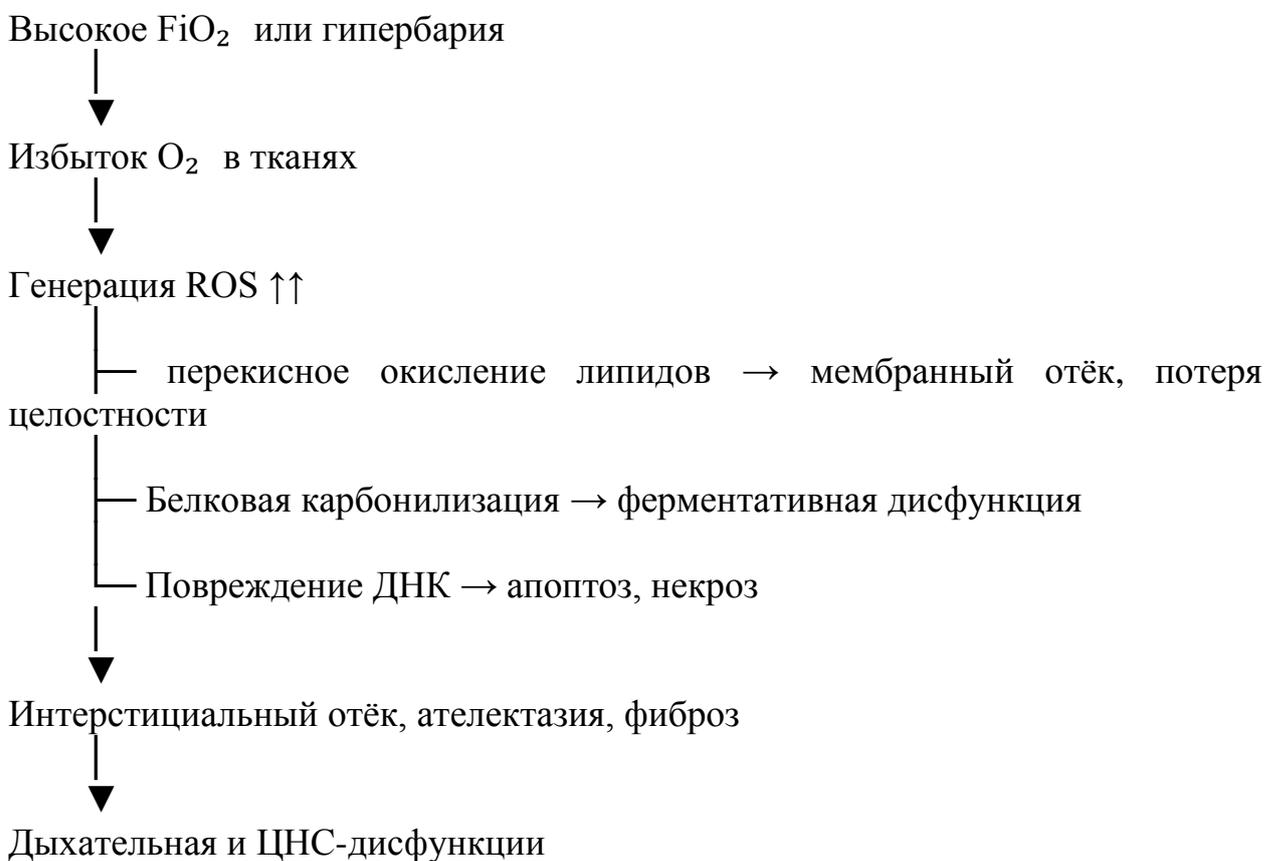
### Этиология и патогенез гипероксии

Гипероксия развивается при длительном вдыхании кислорода с высокой фракцией ( $FiO_2 > 0,6$ ) или при повышенном давлении (гипербарическая оксигенотерапия, барокамеры у дайверов, интенсивная ИВЛ с высоким РЕЕР), что приводит к избыточному накоплению  $O_2$  в плазме и тканях. В этих условиях митохондрии и клеточные мембраны генерируют избыток активных форм кислорода (ROS)—супероксид-анион, пероксид водорода и гидроксильный радикал—which быстро превышают возможности антиоксидантных систем (глутатион, супероксиддисмутаза, каталаза).

Избыточные ROS инициируют перекисное окисление липидов клеточных мембран, повреждают белки и ДНК, что приводит к нарушению проницаемости эндотелия и альвеолярного эпителия, развитию интерстициального отёка, альвеолярного коллапса (абсорбционная ателектазия) и, в конечном счёте, фиброзу лёгочной ткани. Параллельно

избыточный  $O_2$  угнетает усвоение глюкозы клетками и может нарушать регуляцию дыхательных центров, усиливая риск ЦНС-токсичности с развитием судорог при баробарической гипероксии.

#### Схема 6. Патогенез гипероксии



Таким образом, патогенетический ключ гипероксии — это дисбаланс между избыточным образованием ROS и механизмами их нейтрализации, что приводит к структурным и функциональным нарушениям в лёгких и нервной системе.

#### **Клинические примеры и основные принципы терапии гипероксии**

В клинике острая ЦНС-токсичность развивается при погружении в барокамеру или при гипербарической оксигенотерапии: уже через 10–30 минут высоких давлений ( $>3$  АТМ) пациенты могут подвергаться судорогам, нарушению сознания и приступам головокружения. Пульмональная токсичность наблюдается у больных на длительной ИВЛ с  $FiO_2 > 0,6$ : сначала развивается интерстициальный отёк, затем абсорбционная ателектазия и, при непрерывном воздействии, интерстициальный фиброз лёгких с ухудшением газообмена. У недоношенных детей даже умеренно

повышенные уровни  $O_2$  ( $FiO_2$  0,3–0,4) могут привести к ретинопатии и последующей слепоте.

Основной принцип терапии гипероксии — сокращение дозы  $O_2$  до минимально необходимой и контроль долгосрочного воздействия.

Основные принципы терапии гипероксии:

**Мониторинг и титрация  $FiO_2$**  : следить за  $SpO_2$  (цель 92–96 %, у COPD 88–92 %) и по возможности снижать  $FiO_2$  до достижения целевых значений.

**Профилактика и коррекция осложнений:** при начале интерстициального отёка — РЕЕР и ограничение объёма жидкостей; для предотвращения ретинопатии у недоношенных — узкий целевой диапазон  $SpO_2$  и регулярная офтальмоскопия.

**Лечение судорожного синдрома при ЦНС-токсичности** — немедленное прекращение гипербарии и назначение бензодиазепинов или барбитуратов по стандартным протоколам.

Таким образом, своевременная диагностика (клиника + газовый состав крови) и строгое ограничение дозы кислорода предотвращают развитие тяжёлых последствий гипероксии и способствуют лучшему прогнозу пациентов.

**Список рекомендуемой для изучения литературы:**

Гридин Л. А. Современные представления о физиологических и лечебно-профилактических эффектах действия гипоксии и гиперкапнии. Журнал «Медицина», 2016;3:45–52. Доступ: [https://www.fsmj.ru/download/15/06.pdf?utm\\_source=chatgpt.com](https://www.fsmj.ru/download/15/06.pdf?utm_source=chatgpt.com)

Лукьянова Л. Д. Сигнальные механизмы гипоксии. Монография. Москва: РАН; 2019. Доступ: [https://new.ras.ru/upload/iblock/8f6/fvzmcyo4zby7qy7ohbzrgy34q6yczg1c.pdf?utm\\_source=chatgpt.com](https://new.ras.ru/upload/iblock/8f6/fvzmcyo4zby7qy7ohbzrgy34q6yczg1c.pdf?utm_source=chatgpt.com)

Любимов В. Л. Механизмы и активаторы адаптации к гипоксии. Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова, 2021;107(12):1523–1532. Доступ: [https://journals.eco-vector.com/RCF/article/view/82807/ru\\_RU?utm\\_source=chatgpt.com](https://journals.eco-vector.com/RCF/article/view/82807/ru_RU?utm_source=chatgpt.com)

Захарова Е. Ю., Иванова М. Н. Гипоксией индуцируемый фактор (HIF-1 $\alpha$ ) как цель терапии при сердечно-сосудистых заболеваниях. Russian Journal of Heart Failure, 2019;25(4):210–218. Доступ: [https://journals.eco-vector.com/RCF/article/view/718/ru\\_RU?utm\\_source=chatgpt.com](https://journals.eco-vector.com/RCF/article/view/718/ru_RU?utm_source=chatgpt.com)

Петрова А. С. Гипоксией индуцируемый фактор (HIF): структура, функции и генетические полиморфизмы. Russian Journal of Human and Animal Physiology, 2020;16(3):67–75. Доступ: [https://www.rjhas.ru/jour/article/view/361?utm\\_source=chatgpt.com](https://www.rjhas.ru/jour/article/view/361?utm_source=chatgpt.com)

Орлов Ю. П., Говорова Н. В., Лукач В. Н. Гипероксия в ОРИТ и что изменилось через 100 лет в тактике использования кислорода в медицине: обзор литературы. Intensive Care, 2022;14(1):23–30. Доступ: [https://intensive-care.ru/index.php/acc/article/view/291/2441?utm\\_source=chatgpt.com](https://intensive-care.ru/index.php/acc/article/view/291/2441?utm_source=chatgpt.com)

Воловец С. А. Эффективность гипо-гипероксических тренировок в медицинской реабилитации пациентов, перенёсших COVID-19. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2022. Т. 21, № 1. С. 35–45. Доступ: [https://rjpbr.com/1681-3456/article/download/108605/pdf?utm\\_source=chatgpt.com](https://rjpbr.com/1681-3456/article/download/108605/pdf?utm_source=chatgpt.com)

Иванов В. С., Петрова Е. В. Оксигенотерапия у пациентов с дыхательной недостаточностью: баланс между эффективностью и токсичностью. Научные ведомости НИИОЗ, 2023;5:12–20. Доступ: [https://niioz.ru/upload/iblock/f90/f90f94a9df0d082a20b1941177104322.pdf?utm\\_source=chatgpt.com](https://niioz.ru/upload/iblock/f90/f90f94a9df0d082a20b1941177104322.pdf?utm_source=chatgpt.com)

Клюйко Д. А., Корик В. Е., Жидков С. А. Влияние парциального давления кислорода в брюшной полости на экспрессию фактора, индуцируемого гипоксией (HIF-1 $\alpha$ ) в эксперименте. Вестник НМХЦ им. Н. И. Пирогова, 2021;16(4):51–59. Доступ: [https://www.pirogov-vestnik.ru/upload/iblock/bc8/i4hhu3w28c9kvgpx0xm9c0eipdm0rony/2021\\_4\\_09.pdf?utm\\_source=chatgpt.com](https://www.pirogov-vestnik.ru/upload/iblock/bc8/i4hhu3w28c9kvgpx0xm9c0eipdm0rony/2021_4_09.pdf?utm_source=chatgpt.com)