

ГИПОКСИЯ

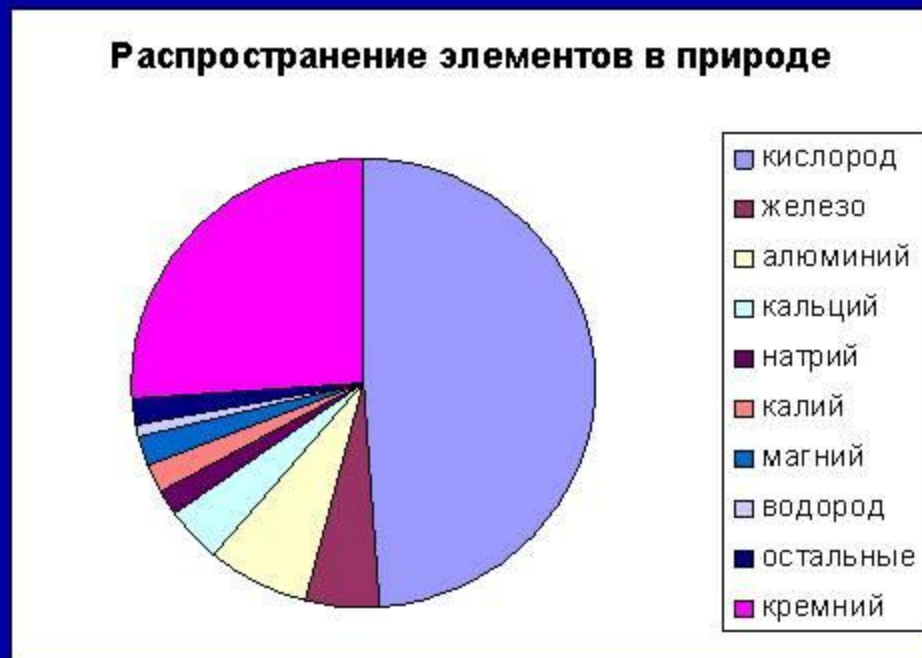
ГДЕ
кислород?



**к. мед. н., доцент кафедры патофизиологии
Юрий Игоревич Стрельченко**

Химический элемент кислород

- Кислород- самый распространенный элемент на Земле: атмосфера содержит 21%, гидросфера- 98%, в литосфере почти половина атомов – кислород.



Содержание в земной коре- 49%

Кислород входит в состав растений- 40%

Животных-20%

Тело человека примерно на 65% состоит из этого элемента



АЭРОБЫ.

Организмы,

**получающие энергию Организмы,
получающие энергию и образующие
АТФ при помощи только
окислительного фосфорилирования
субстрата, где окислителем может
выступать ТОЛЬКО молекулярный
кислород.**

**Содержание кислорода в организме
взрослого человека составляет $\approx 62^3$ %**

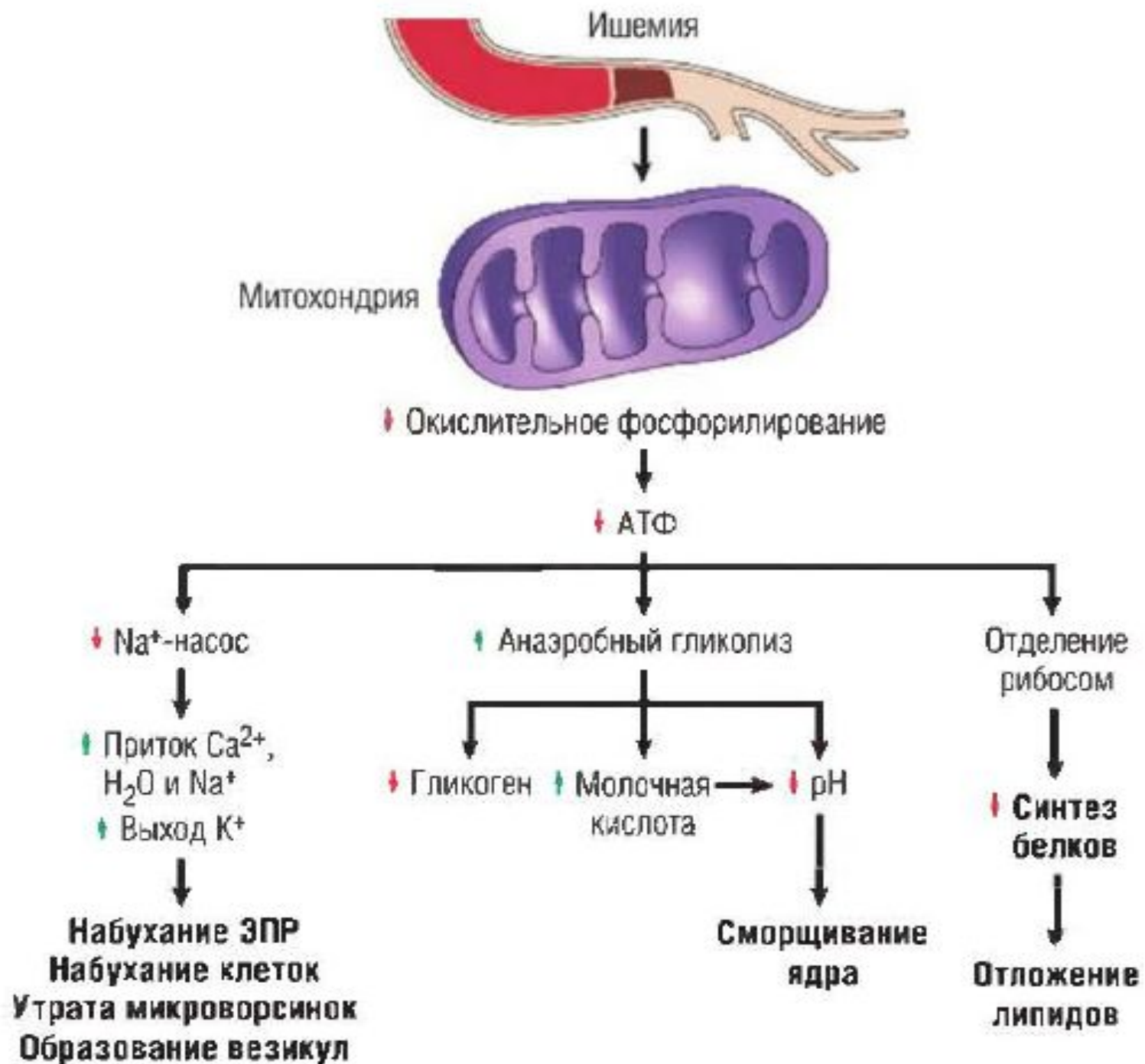
перекисное окисление липидов (ПОЛ) – активируется при повреждении клеток

пероксидгенерирующие механизмы фагоцитоза в нейтрофилах и макрофагах (переваривание антигенов, образование гидроперекисей – H_2O_2 и NO)

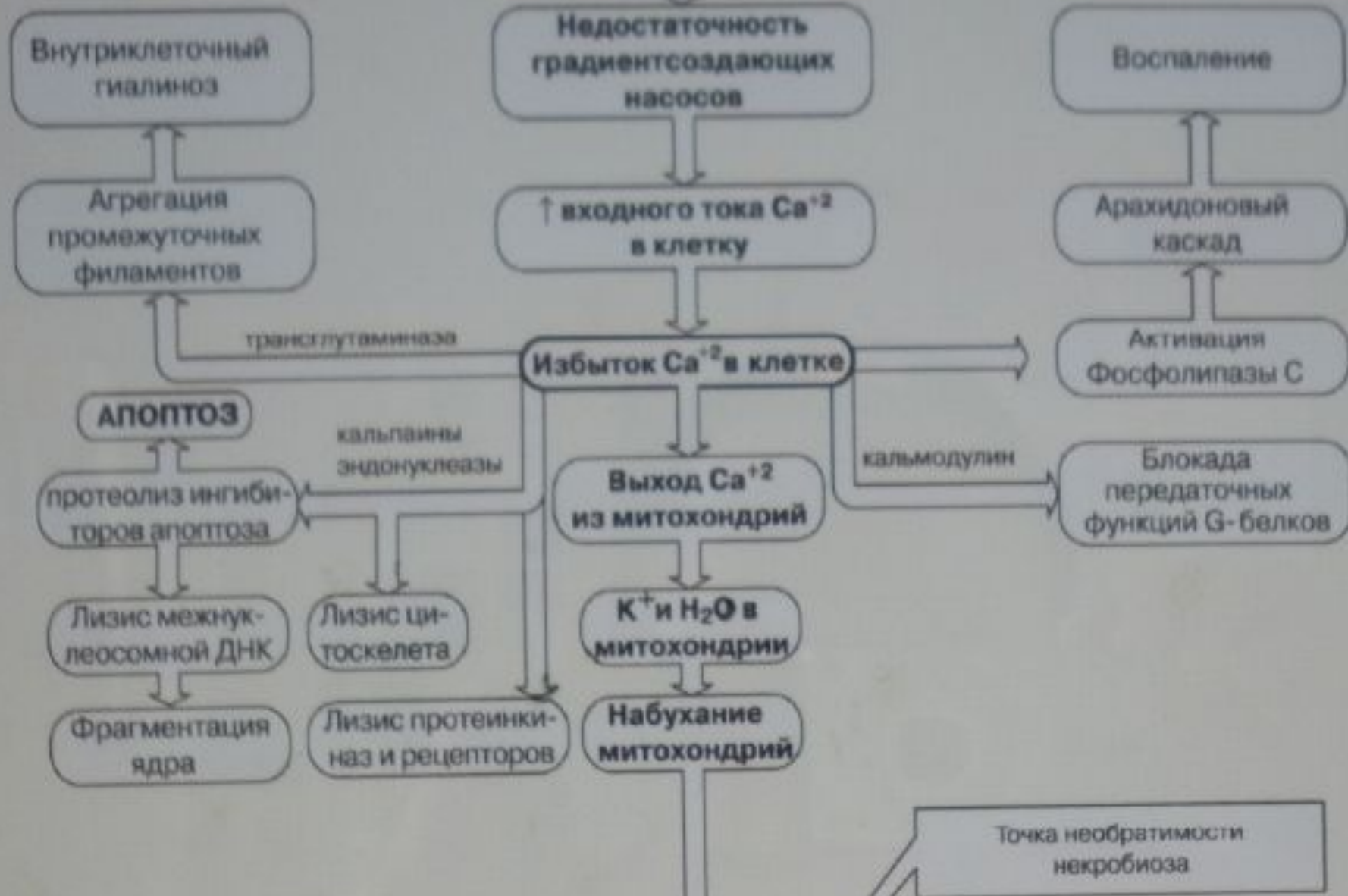
микросомальное окисление в печени (детоксикационная функция печени), а также в надпочечниках и половых железах (синтез стероидных гормонов)

тканевое дыхание в митохондриях – образование АТФ (90 % потребляемого кислорода)

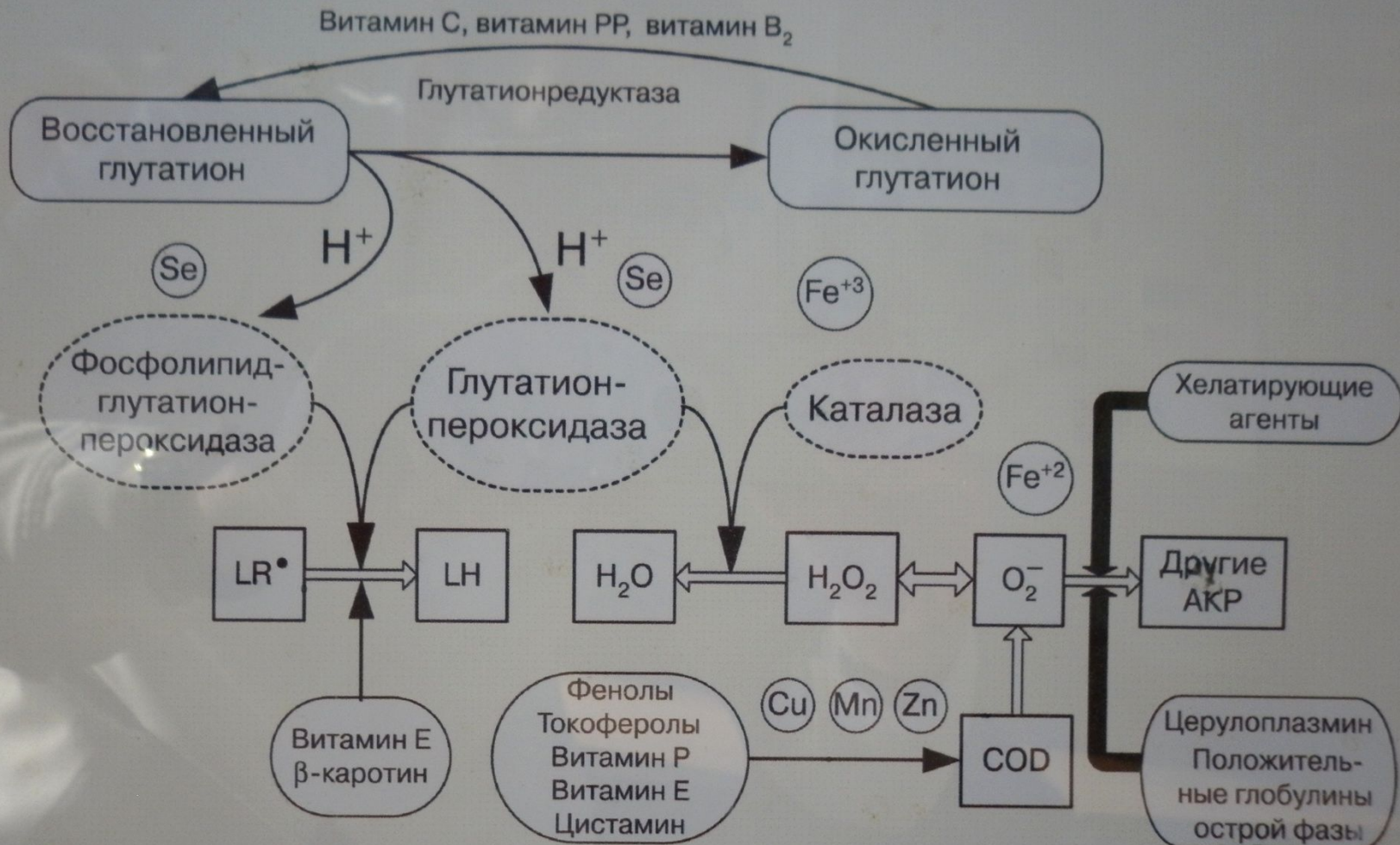
Физиологическая утилизация кислорода



ЭНЕРГОДЕФИЦИТ



Антиоксидантные цитопротекторные системы



COD – супероксиддисмутаза; *Se* – селен

проницаемости, ↓ или потенциалы, набухание (калия и воды)

чных ферментов: фосфолипаз, протеаз,

ия и фосфорилирования
процесса расслабления сократительных белков
ти мембраносвязывающих белков

проницаемости мембран для Ca^{2+}
Лизис протеинкиназ и рецепторов
Кальпаины и эндонуклеазы вызывают
фрагментацию ядра.
Кальмодулин вызывает блокаду пере
Трансглутаминаза вызывает агрега
и внутриклеточный гиалиноз



Утилизация кислорода

Субстраты окисления

O_2

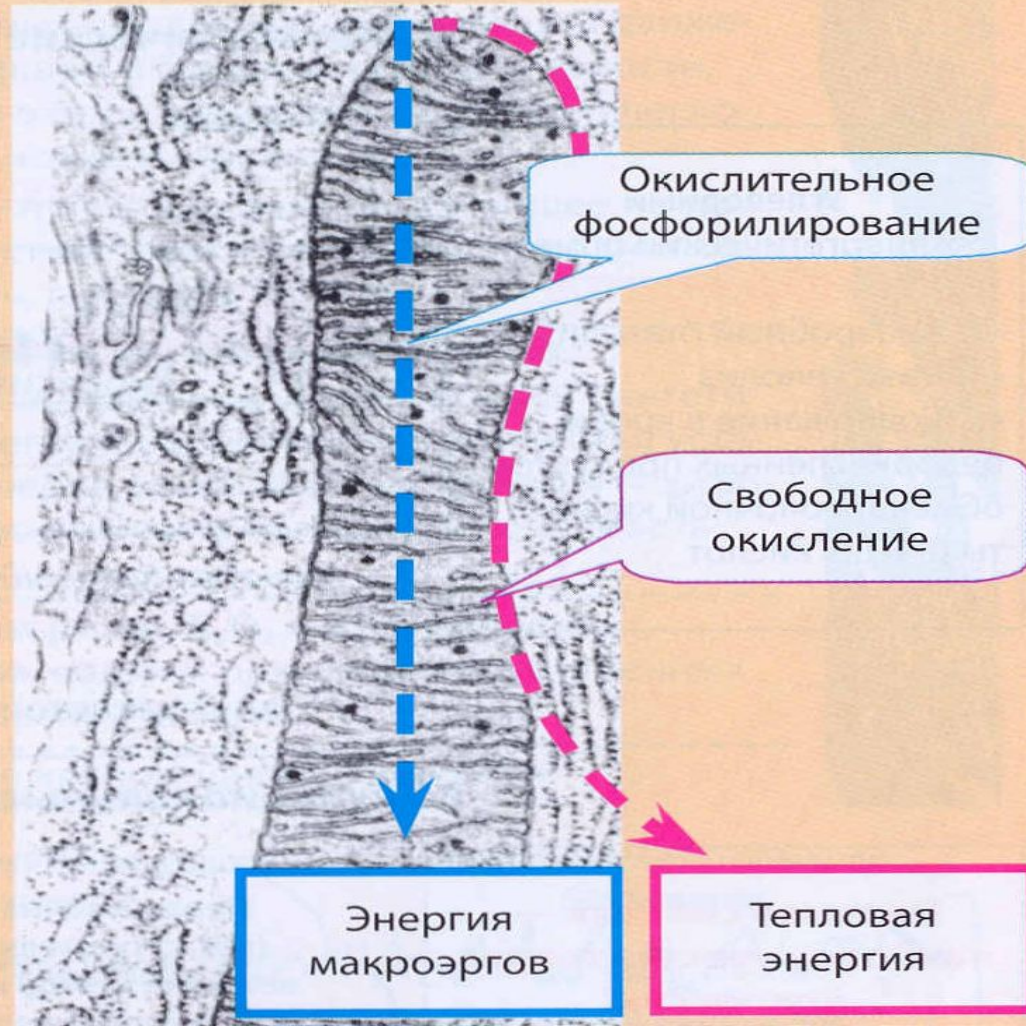
Митохондрия

А. Снижение активности Ферментов Окислительного Фосфорилирования (ФОФ):

- Ингибирование (специфическое или неспецифическое) ФОФ
- Конкурентное торможение ФОФ
- Уменьшение синтеза ФОФ
- Внутриклеточные изменения pH, t° , ионного состава, влияющие на активность ФОФ

Б. Повреждения митохондрий:

- Дестабилизация (дезорганизация) мембран митохондрий, ведущая к нарушению компартментализации (структурной упорядоченности) систем ФОФ
- Тотальное разрушение митохондрий



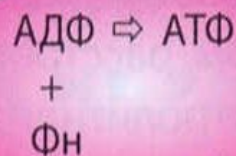
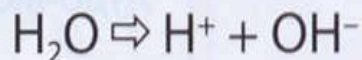
Снижение интенсивности
и эффективности процессов
биологического окисления

Дефицит
макроэргов

В. Разобщение биологического окисления

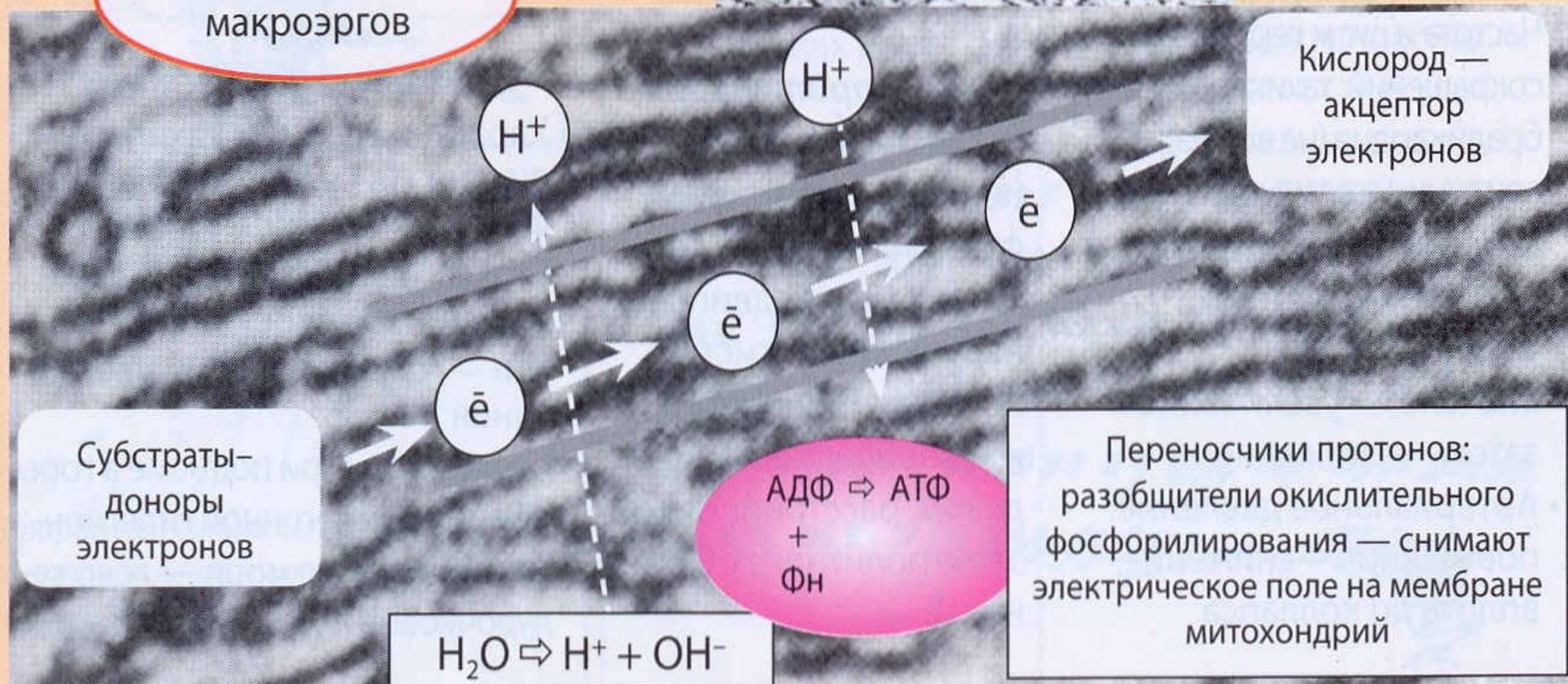
- Набухание крист митохондрий.
- Воздействие разобщителей (свободные жирные кислоты, H^+ , Ca^{++} , T_3 и T_4 , токсины некоторых микроорганизмов, 2,4α-динитрофенол и др.)

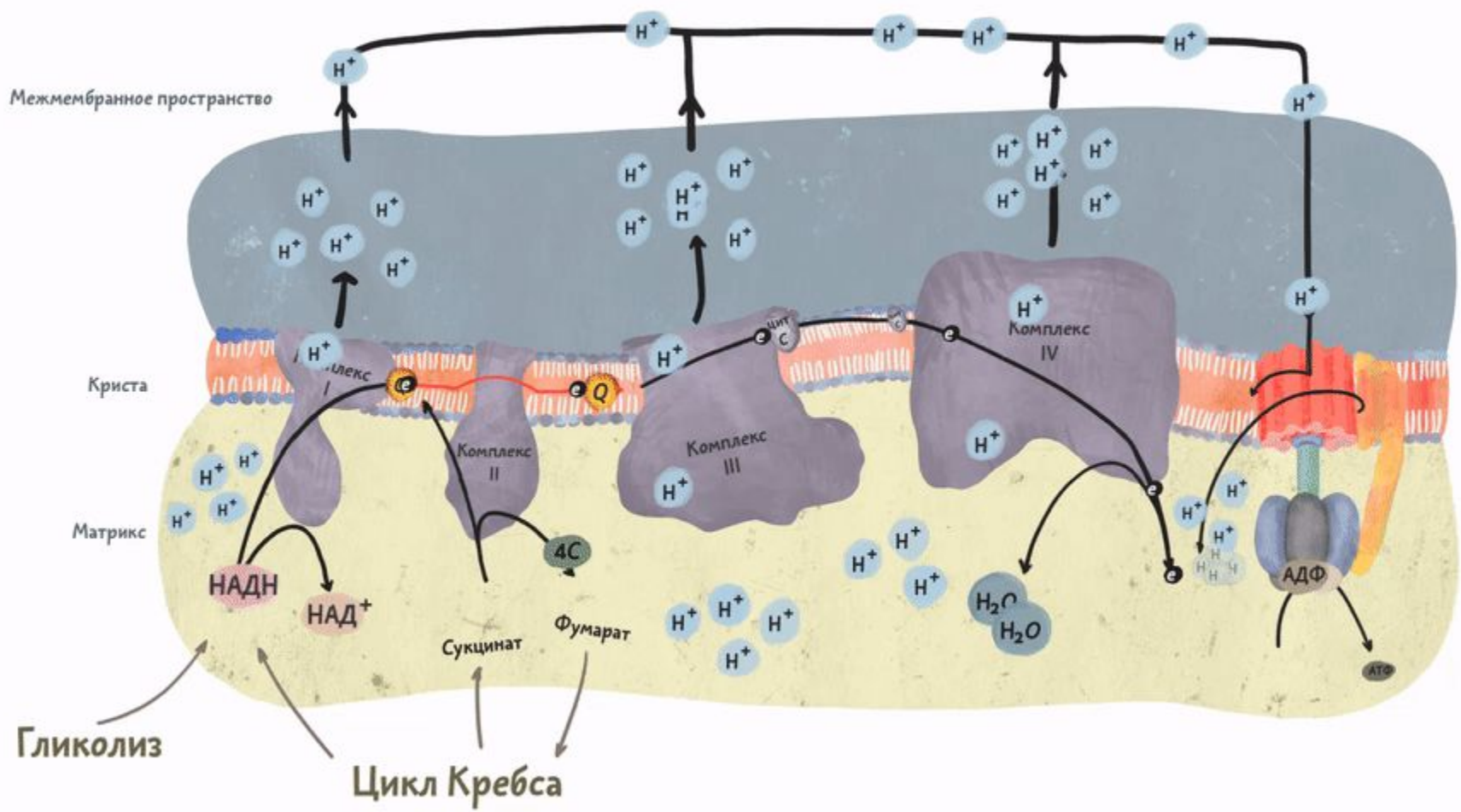
Субстраты-
доноры
электронов



Кислород —
акцептор
электронов

Переносчики протонов:
разобщители окислительного
фосфорилирования — снимают
электрическое поле на мембране
митохондрий







ТАНАТОГЕНЕЗ (греч. thanatos смерть + genesis происхождение).

Конечное звено – отёк-набухание головного мозга – вклинение продолговатого ГМ, остановка дыхания (респираторная гипоксия) и/или кровообращения (циркуляторная гипоксия).

Типовые нарушения обмена веществ

Голодание – нарушение поступления (экзогенное) и утилизации (эндогенное): кислорода, белков, углеводов, жиров, воды, солей и витаминов, в результате которых возникает нарушение биологического окисления и энергообразования, ведущих к повреждению энергообеспечения организма.

Формы голодания:

1. Полное голодание.
2. Неполное голодание.
3. Абсолютное голодание (без воды).
4. Относительное (с водой).
5. Количественное голодание.
6. Качественное голодание.

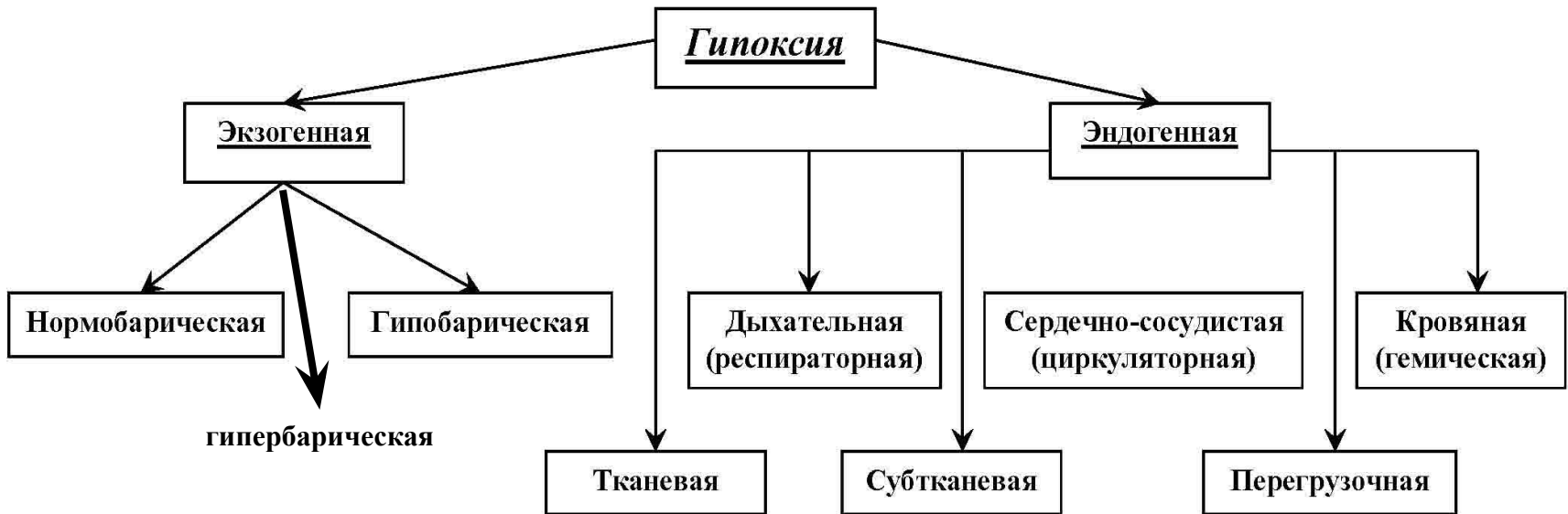
В частности – кислородное голодание (гипоксия), которое лежит в основе всех патологических процессов и болезней.

Актуальное социальное и медицинское значение проблемы.

ГИПОКСИЯ

- типовой патологический процесс,
- развивающийся в результате недостаточности биологического окисления,
- приводящий к нарушению энергетического обеспечения функций и пластических процессов в организме

Типы гипоксии по этиологии



Гипоксия (общие сведения)

«Кислородный каскад» (O_2 скатывается по градиентам pO_2) и «пороги» — причины развития гипоксии



Гипоксия («кислородное голодание») — ТПП, патогенетическую основу которого составляет **энергетическая необеспеченность жизненных процессов**, возникающая в результате абсолютной или относительной недостаточности биологического окисления (окислительного фосфорилирования).

Причины и типы гипоксии:

1 — Снижение содержания O_2 в воздухе.

Экзогенная гипоксия

2 — Уменьшение газообменной функции легких.

Респираторная гипоксия

3 — Снижение кислородной емкости крови.

Гемическая гипоксия

4 — Уменьшение объемной скорости кровотока.

Циркуляторная гипоксия

5 — Нарушения микроциркуляции.

Микроциркуляторная гипоксия

6 — Первичное снижение интенсивности или эффективности биологического окисления.

Первично-тканевая гипоксия

7 — Несоответствие между потребностью в O_2 и возможностью его получения при максимальном напряжении неповрежденных систем кислородообеспечения.

Перегрузочная гипоксия

8 — Тяжелая гипоксия или сочетание двух и более ее различных типов.

Смешанная гипоксия

$$m = k \frac{S}{l} (P_e - P_i)$$

**1. Проблема во внешнем
парциальном давлении
кислорода (P_e)**

Экзогенный тип гипоксии

1. Гипобарическая гипоксия

(снижение атмосферного давления \Rightarrow уменьшение парциального давления O_2 во вдыхаемом воздухе) развивается при горной и высотной болезни

Патогенез
экзогенной гипоксии

\downarrow Парциальное давление O_2 во вдыхаемом воздухе (pO_2 атм)

$\downarrow p_A O_2 \Rightarrow \downarrow$ Градиент pO_2 на уровне альвеоло-капиллярных мембран $\Rightarrow \downarrow$ Объемная скорость диффузии O_2 на уровне альвеоло-капиллярных мембран $\Rightarrow \downarrow P_a O_2$ (**гипоксемия**) $\Rightarrow \downarrow$ Градиент pO_2 на уровне тканевых капилляров $\Rightarrow \downarrow$ Объемная скорость диффузии O_2 из капилляров в ткани $\Rightarrow \downarrow$ Интенсивность окислительного фосфорилирования $\Rightarrow \downarrow$ Образование макроэргических соединений \Rightarrow **Энергодефицит = Гипоксия**



Горная
болезнь

2. Нормобарическая гипоксия

(снижение процентного содержания кислорода при нормальном барометрическом давлении \Rightarrow уменьшение парциального давления O_2 во вдыхаемом воздухе) развивается «на уровне моря»

При гипобарической гипоксии гипоксемия ($\downarrow P_aO_2$) сопровождается гипокапнией — $\downarrow P_aCO_2$.

При нормобарической гипоксии гипоксемия ($\downarrow P_aO_2$) сопровождается гиперкапнией — $\uparrow P_aCO_2$.

Гипокапния может утяжелять течение гипоксии, т.к. приводит к развитию алкалоза и ионному дисбалансу и, тем самым, вызывает:

- ✓ Неблагоприятное перераспределение кровотока в организме — уменьшение мозгового и коронарного кровотока/увеличение кровоснабжения скелетных мышц.
- ✓ Снижение системного артериального давления.
- ✓ Повышение нервно-мышечной возбудимости (вплоть до приступов судорог).
- ✓ Сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина влево.
- ✓ Повышение потребности тканей в кислороде...

«Смог отечества» — одна из причин экзогенной гипоксии



**1. Дайте пациенту кислород!
Баллон, подушка. Барокамера,
озонированные растворы в/в
(НО НЕ в желудок!).**

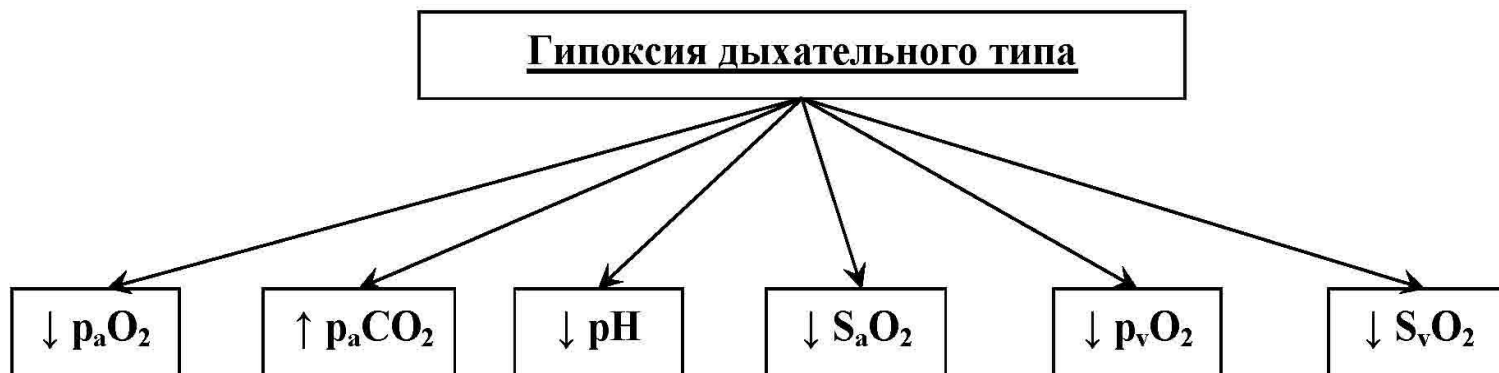


$$m = k \frac{S}{l} (P_e - P_i)$$

2. Проблема в мембране: k = холестериноз, кальциноз, амилоидоз, гиалиноз и пр.
3. Проблема в Площади альвеол – S
(пневмония – экссудат).
4. Проблема в расстоянии диффузии – l
(склероз, фиброз, антрокосиликоз, интерстициальный отёк)

Изменения газового состава и рН крови при гипоксии дыхательного типа

- Снижение p_aO_2 и p_vO_2 (артериальная и венозная гипоксемия)
- Увеличение p_aCO_2 (гиперкапния)
- Ацидоз (на раннем этапе – газовый, а затем и негазовый)
- Снижение показателей S_aO_2 и S_vO_2 (насыщение Hb соответственно артериальной и венозной крови)



2. *k* и непоправимая *l* = Трансплантация лёгких.



**3. S = Лечение пневмонии
(антибиотики), респираторного
дистресс синдрома (сурфактант)**

**4. l = Коррекция
интерстициального отёка лёгких
(сердечной недостаточности,
детоксикация, дегидратация)**

$$Q = \frac{P_a - P_v}{R}$$

АД = МОК * ОПСС

МОК = УО * ЧСС

Изменения газового состава и рН крови при гипоксии сердечно-сосудистого типа

- Снижение p_vO_2 (венозная гипоксемия)
- Нормальное (как правило) p_aO_2
- Увеличение артериовенозной разницы по кислороду (за исключением вариантов с масштабным сбросом крови по артериовенозным шунтам, минуя капиллярную сеть)
- Негазовый ацидоз
- Снижение S_vO_2 (исключение – гипоксия при артериовенозном шунтировании)



АВР – артериовенозная разница по кислороду

Трансплантация сердца

**Перманентное и тщетное лечение
сердечной и сосудистой
недостаточности (коррекция АД,
насосной функции сердца,
диуретики, бета-блокаторы, АПФ,
борьба с Ca^{2+})**

$$V_{ox} = C_{ox} \cdot Q$$

$$C_{ox} = 1,34 \cdot [Hb] \cdot S_{ox}$$

Артерио-венозная разница (АВР) по

кислороду – это разница в содержании

кислорода в артериальной и венозной

крови: 20 мл кислорода на 100 мл

артериальной крови и 15 мл – на 100 мл

венозной, соответственно, разница в

норме равна 5 мл кислорода.

Кислородная ёмкость крови

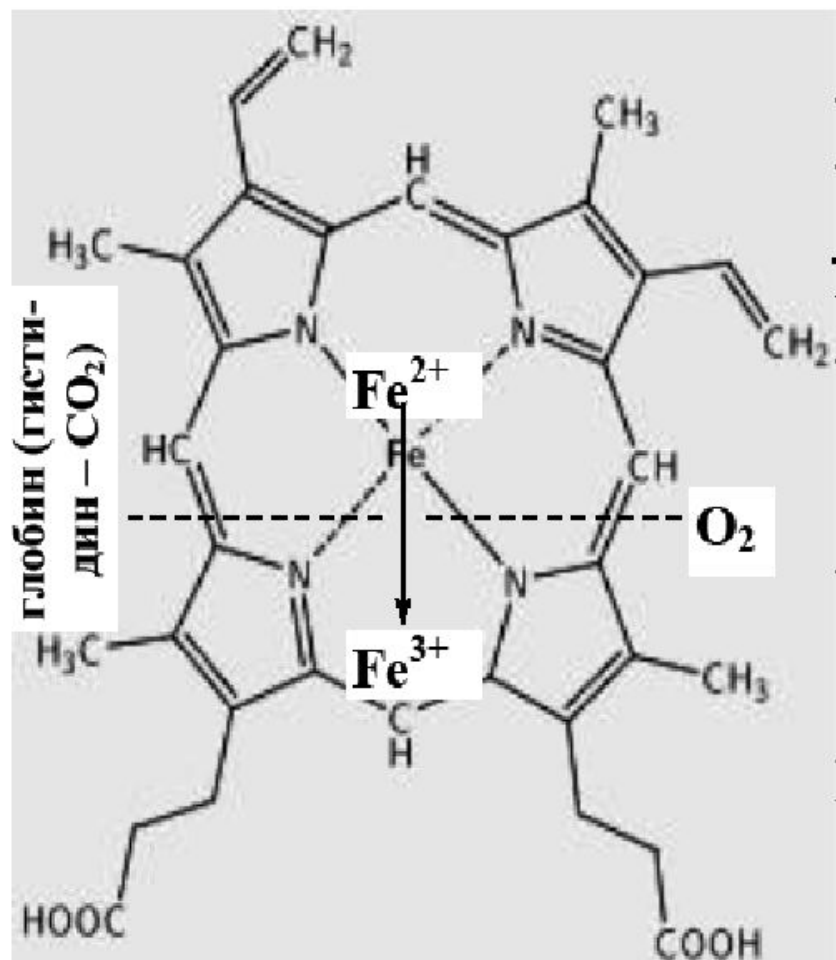
1 молекула гемоглобина + 4 молекулы O₂

(1 гем + 1 молекула O₂)

1 г Hb + 1,34 мл O₂ = 20 об% (мл O₂ на 100 мл крови)

артерия	20	19	18	17	16	кислородная ёмкость
вена	15	14	13	13	13	кислородная ёмкость
артерио-венозная разница	5	5	5	4	3	кислородная ёмкость
	норма	компенсация гипоксии		декомпенсация гипоксии		

Нормальные и патологические формы гемоглобина (гемическая гипоксия)



Оксигенация

+ O₂ = оксигемоглобин – норма (Fe²⁺)
+ CO₂ = карбгемоглобин – норма (Fe²⁺)

+ CO 0,1 % = карбоксигемоглобин (Fe²⁺)

+ OH = метгемоглобин (Fe³⁺)

(нитраты, антипирин, хинон,
бертолетова соль = окисление)

+ H₂S = сульфгемоглобин (разрыв
углеводородных связей гема
СН-СН)

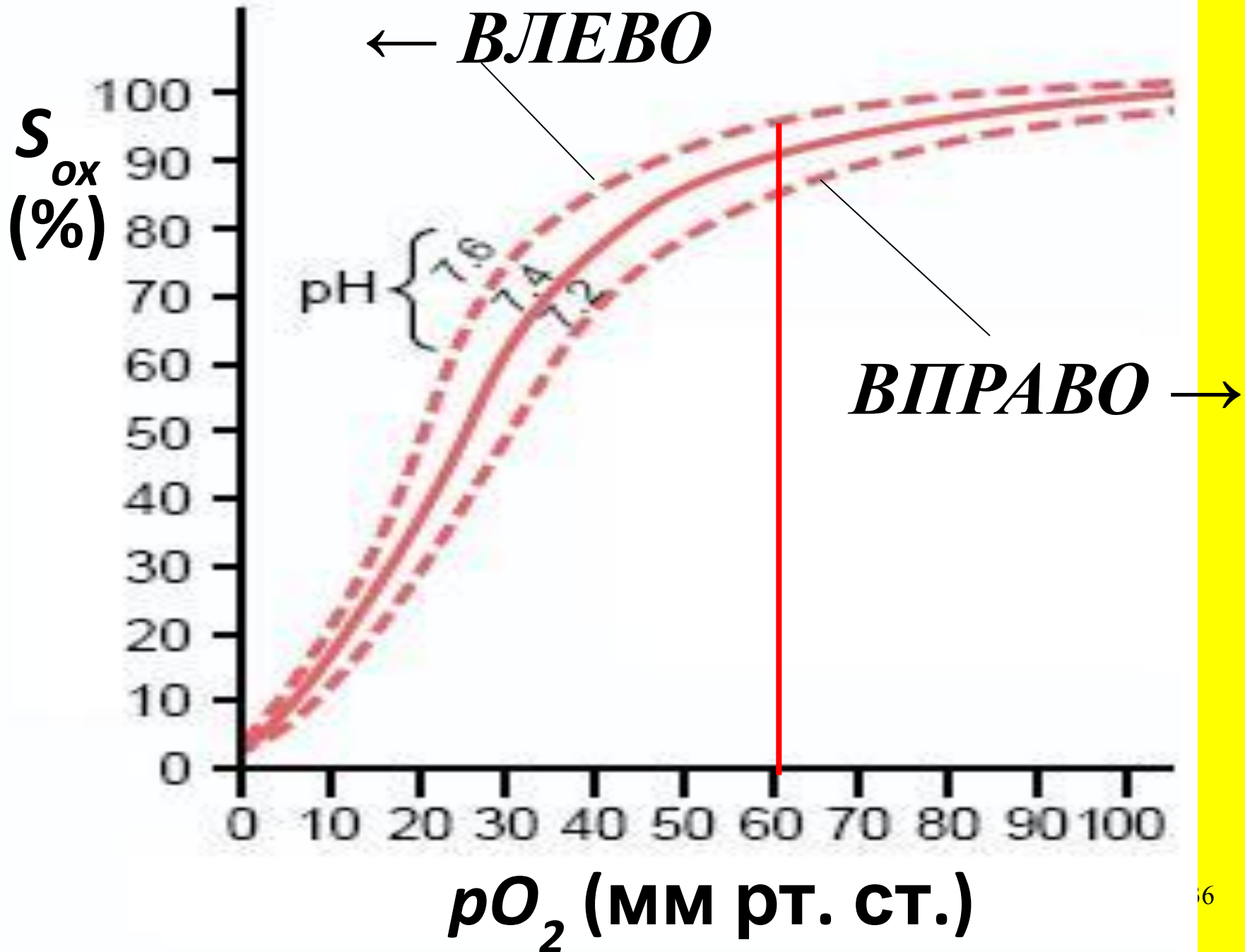
MgSO₄ + сульфаниламиды,
гнилостное брожение, кишечные
газы, металлургическое и
химическое производство –
источники H₂S

редактор сайта "девятый вызов",
врач скорой медицинской помощи

ОТРАВЛЕНИЯ УГАРНЫМ ГАЗОМ: ПОМОЩЬ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

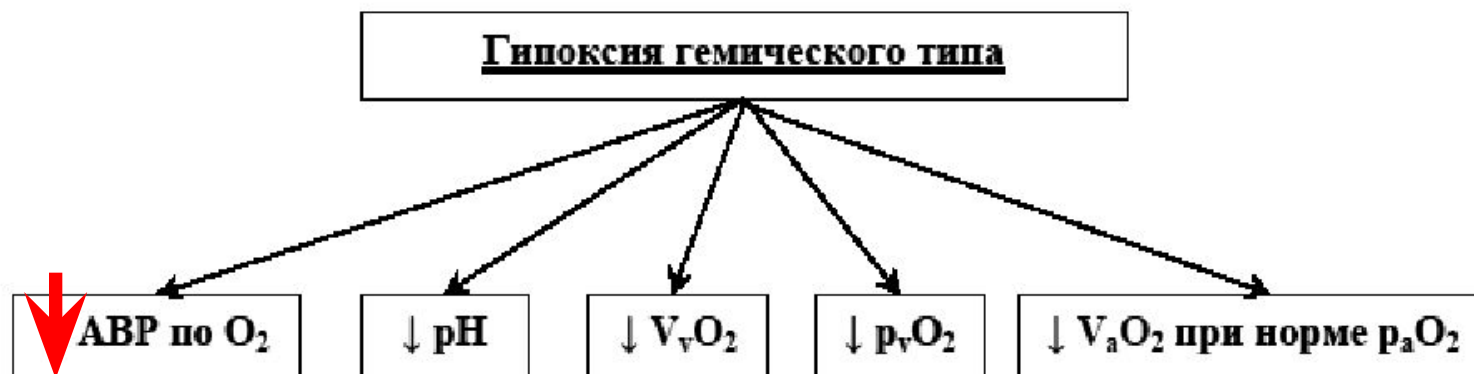


<i>Концентрация HbCO в крови</i>	<i>Причины и проявления</i>
до 1%	Норма
до 3%	У курильщиков
до 10%	После глубокой затяжки
до 20%	У водителей такси
от 20% до 40%	Появление симптомов отравления
от 40 до 60%	Потеря сознания
более 60%	Смерть



Изменения газового состава и рН крови при гипоксии гемического типа

- Снижение объёмного содержания кислорода в артериальной крови (V_aO_2 в норме равно 19,5 – 21 объёмных %)
- Нормальное (!) парциальное напряжение кислорода в артериальной крови
- Снижение p_vO_2 (венозная гипоксемия)
- Уменьшение V_vO_2
- Негазовый ацидоз
- Снижение артериовенозной разницы по кислороду



АВР – артериовенозная разница по кислороду

Трансфузия эритромаcсы

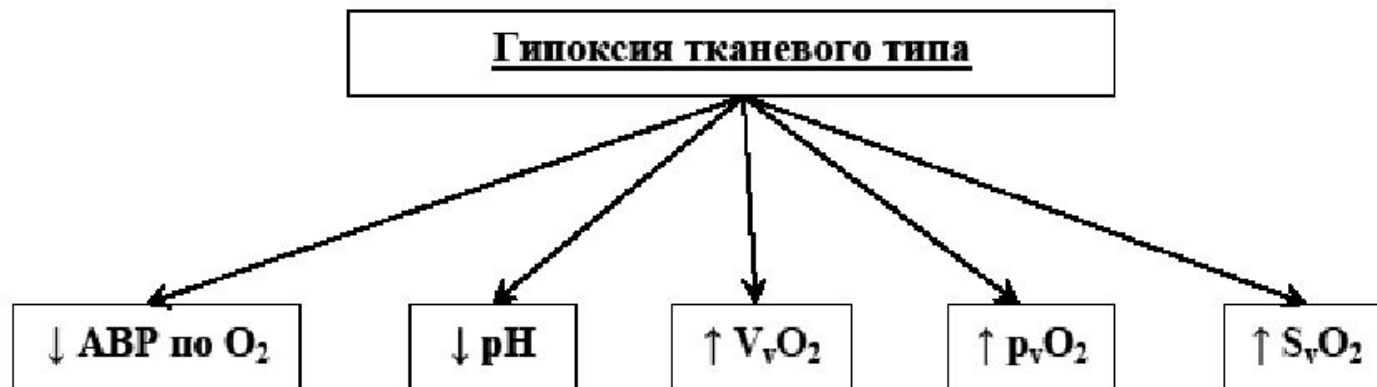
ГБО

Озонированные растворы

Метиленовый синий

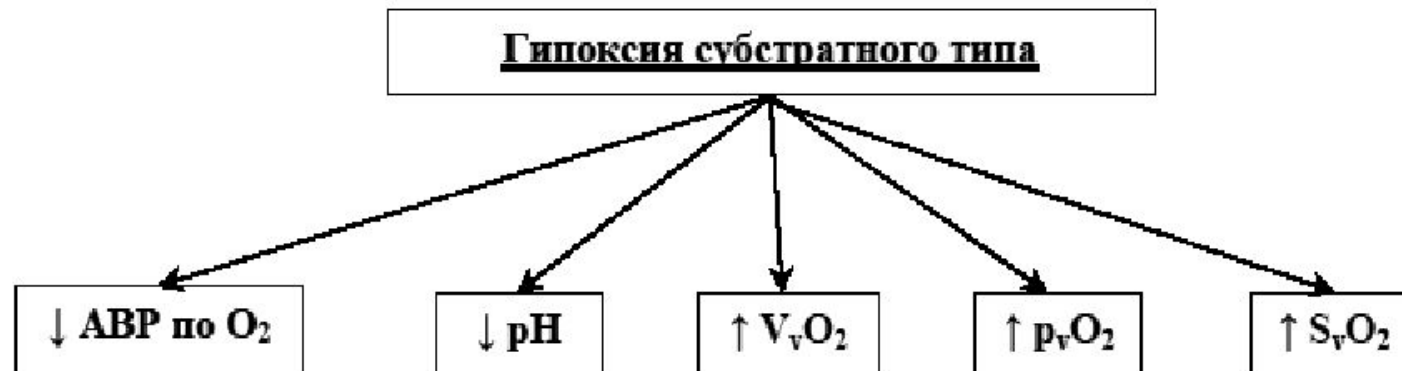
Изменения газового состава и рН крови при гипоксии тканевого типа

- Увеличение парциального напряжения кислорода в венозной крови
- Повышение сатурации Нв кислородом в венозной крови
- Увеличение объёмного содержания кислорода в венозной крови
- Нормальный диапазон pO_2 , SO_2 , VO_2 в артериальной крови (в типичных случаях)
- Уменьшение артериовенозной разницы по кислороду (исключение – тканевая гипоксия, развившаяся при действии разобщителей окисления и фосфорилирования)
- Негазовый ацидоз



Изменения газового состава и рН крови при гипоксии субстратного типа

- Увеличение парциального напряжения кислорода в венозной крови
- Повышение сатурации Hb кислородом эритроцитов венозной крови
- Возрастание объёмного содержания кислорода в венозной крови
- Нормальные значения p_aO_2 , S_aO_2 , V_aO_2 в артериальной крови
- Уменьшение артериовенозной разницы по кислороду
- Ацидоз, развивающийся в результате нарушений обмена веществ, гемодинамики, внешнего дыхания и других изменений, обусловленных болезнью или патологическим процессом, вызвавшим гипоксию субстратного типа. Например, при СД – дефицит глюкозы в клетках, в организме накапливаются КТ, лактат, пируват (в связи с нарушением липидного и углеводного обмена), что приводит к метаболическому ацидозу



АВР – артериовенозная разница по кислороду

Схема блокады тканевого дыхания

(гистотоксическая, тканевая гипоксия)

дегидрирование $2H^+$

+

$O^{2-} = H_2O$

транспорт электронов

субстрат	Дегидразы (СДГ, ЛДГ)	дифлораза	В цитохром- редуктаза	С, А цитохро- м	А ₃ цитохром- оксидаза	декарбо- ксилаза	конечный продукт	
Органи- ческие кислоты	ДФПН НАДН	флавин ФАДН ₂	порфирины $Fe^{2+} \leftrightarrow Fe^{3+}$			тиамин	СО ₂	
дефицит В ₃ (пантоте- новой кислоты) → коэнзима А ↓ → разоб- щение окисления и фосфорили- рования → ↓ АТФ	дефицит РР (никотиновой кислоты), алкоголь, наркотики, изонизид, 3- ацетилпирин, NaNO ₃ , хинин – включают флавиновое дегидриро- вание	дефицит В ₂ (рибофлавина) изорибо- флавин, галакто- флавин, токсофлавин, акрихин, мегафен, антибиотики: левомицетин, терамицин, тетрациклин	СО угарный газ – блокада закисного железа в цитохромах В, С, А, А ₃		НСН синильная кислота – блокада окисного железа в цитохромах В, С, А, А ₃		дефицит В ₁ (тиамина) тиаминаза, пир- тиамин, неотиамин	± СО ₂

**Антидоты, антиоксиданты,
антигипоксанты**

**Витамины (коферменты),
убихинон (Q)**

Изменения газового состава и pH крови при гипоксии перегрузочного типа

- Снижение парциального напряжения кислорода в венозной крови (венозная гипоксемия), отекающей от гиперфункционирующей мышцы
- Уменьшение степени сатурации Hb эритроцитов в венозной крови
- Увеличение артериовенозной разницы по кислороду
- Увеличение парциального напряжения углекислого газа (гиперкапния) в венозной крови, что является результатом активированного метаболизма в ткани мышцы
- Ацидоз в пробах крови, взятой из вены гиперфункционирующей мышцы



АВР – артериовенозная разница по кислороду

**Снижение нагрузки,
оксигенотерапия (ГБО,
озонирование)**

„Порочные“ круги гипоксии

$\downarrow pO_2$ (гипоксическая гипоксия)

Гипоксемия

Стимуляция дыхательного центра (хеморецепторы)



Гипервентиляция

Гипокапния ($\downarrow pCO_2$)

Респираторный алкалоз

$\uparrow pH$, $\downarrow CO_2$, OH^-
 \uparrow сродства Нв к O_2

Темическая гипоксия



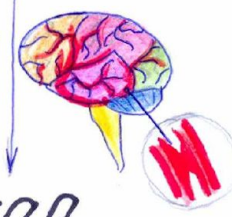
гипоксия ГМ

\downarrow дыхательного центра

Дыхательная гипоксия

спазм сосудов ГМ

Смешанная гипоксия



спазм коронарных артерий



Гипоксия миокарда

Гипоксия ГМ

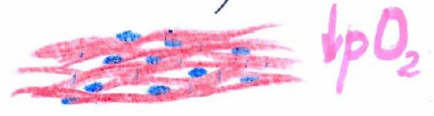


Метаболический ацидоз

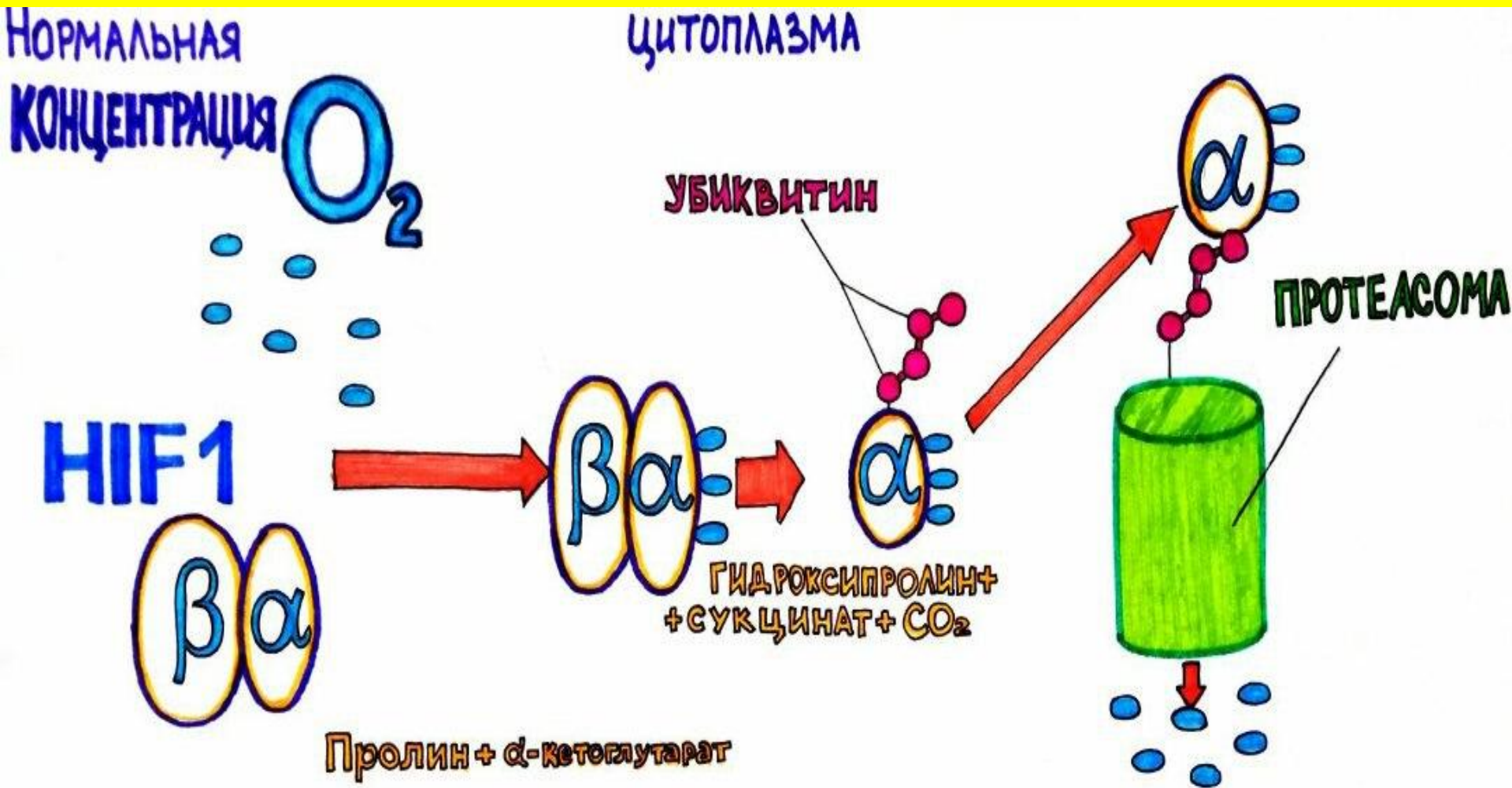
$\downarrow pH$, $\downarrow HCO_3^-$

Циркуляторная гипоксия

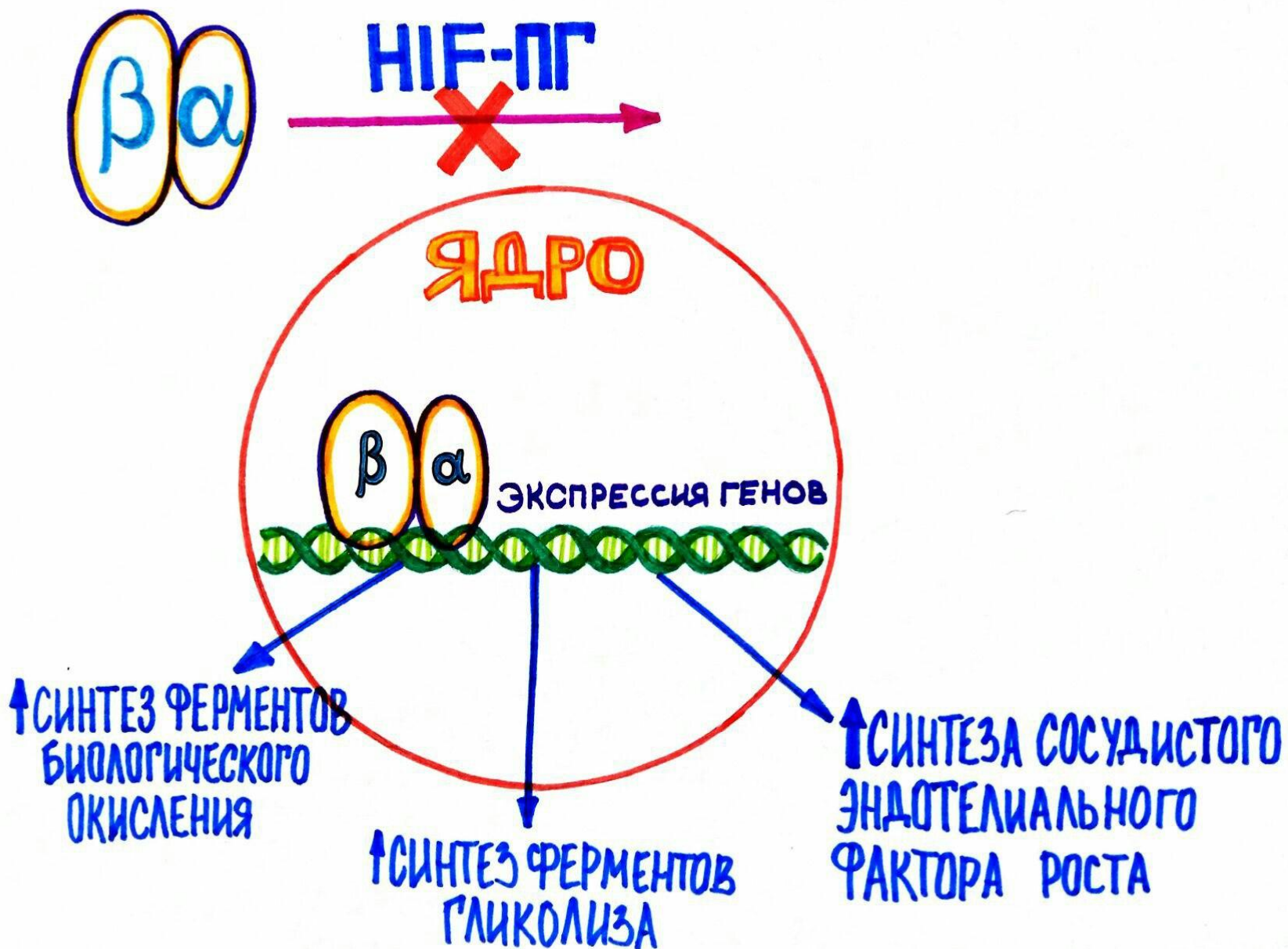
Гипоксия миокарда

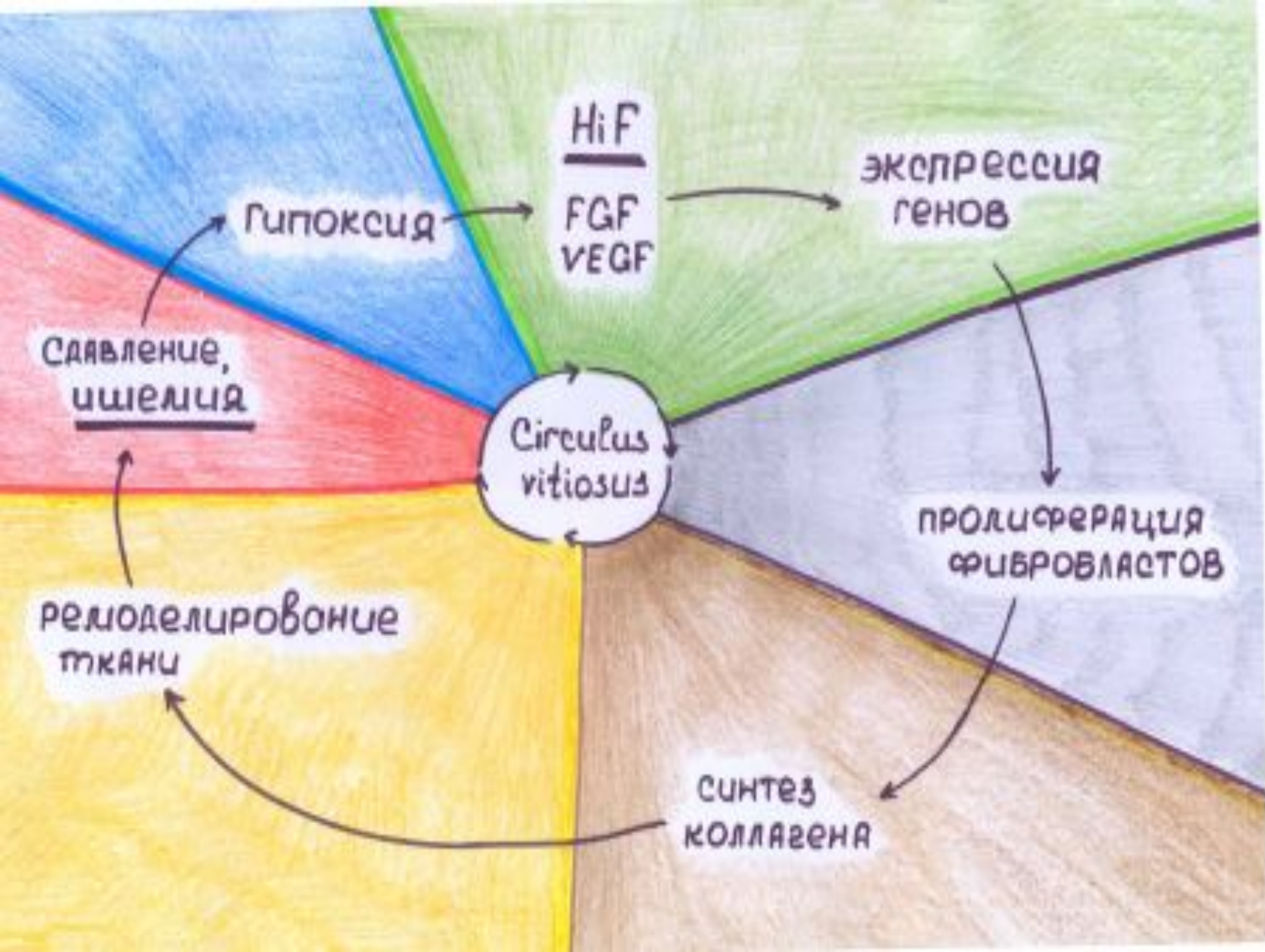


Нобелевская премия 2019



Гипоксия





Расстройства обмена веществ при острой гипоксии



Б. Функциональные изменения

Нервная система — наиболее чувствительна к гипоксии!

(в коре головного мозга обнаруживаются очаги некроза спустя **~3–5 мин.** после прекращения поступления кислорода)

Перегрузочная гипоксия!
(катастрофическое несоответствие между потребностью в O_2 и функциональными возможностями систем кислородообеспечения)



Сердечно-сосудистая система

- Частота и ритм сердечных сокращений: тахикардия \Rightarrow брадикардия (не всегда); аритмии — разные, вплоть до фибрилляции желудочков
- Ударный/минутный объемы сердца: вначале — увеличение \Rightarrow затем — снижение
- Артериальное давление: повышение \Rightarrow снижение, вплоть до коллапса

Пищеварительная система, почки

(в целом, снижение функций в связи с гормональными сдвигами, нарушениями системного и регионарного кровообращения, ацидозом, расстройствами электролитного обмена...)

Дыхательная система

- Характер дыхания: тахипноэ \Rightarrow диспноэ (в т.ч. периодические формы дыхания типа Чейна–Стокса, Биота); апноэ \Rightarrow терминальное дыхание «вздохами» — гаспинг \Rightarrow остановка дыхания
- Отек легких (при подъеме в горы обусловлен легочной гипертензией; на уровне моря — левожелудочковой недостаточностью)

Острая гипоксия

Высшая нервная деятельность

- снижение критики
- ощущение дискомфорта
- дискоординация движений
- нарушение логики мышления
- расстройства сознания
- «бульбарные» расстройства

Система кровообращения

- снижение сердечного выброса
- коронарная недостаточность
- аритмии сердца
- гипертензивные реакции
- изменение массы и реологических свойств крови
- расстройства микроциркуляции

Система внешнего дыхания

- гиповентиляция легких
- расстройства перфузии легких
- нарушение вентиляционно-перфузионных отношений
- нарушение диффузии газов через аэрогематический барьер
- острая дыхательная недостаточность

ГИПОКСИЯ

Острая гипоксия

Почки

- расстройства диуреза
- нарушения состава мочи
- острая почечная недостаточность

Печень

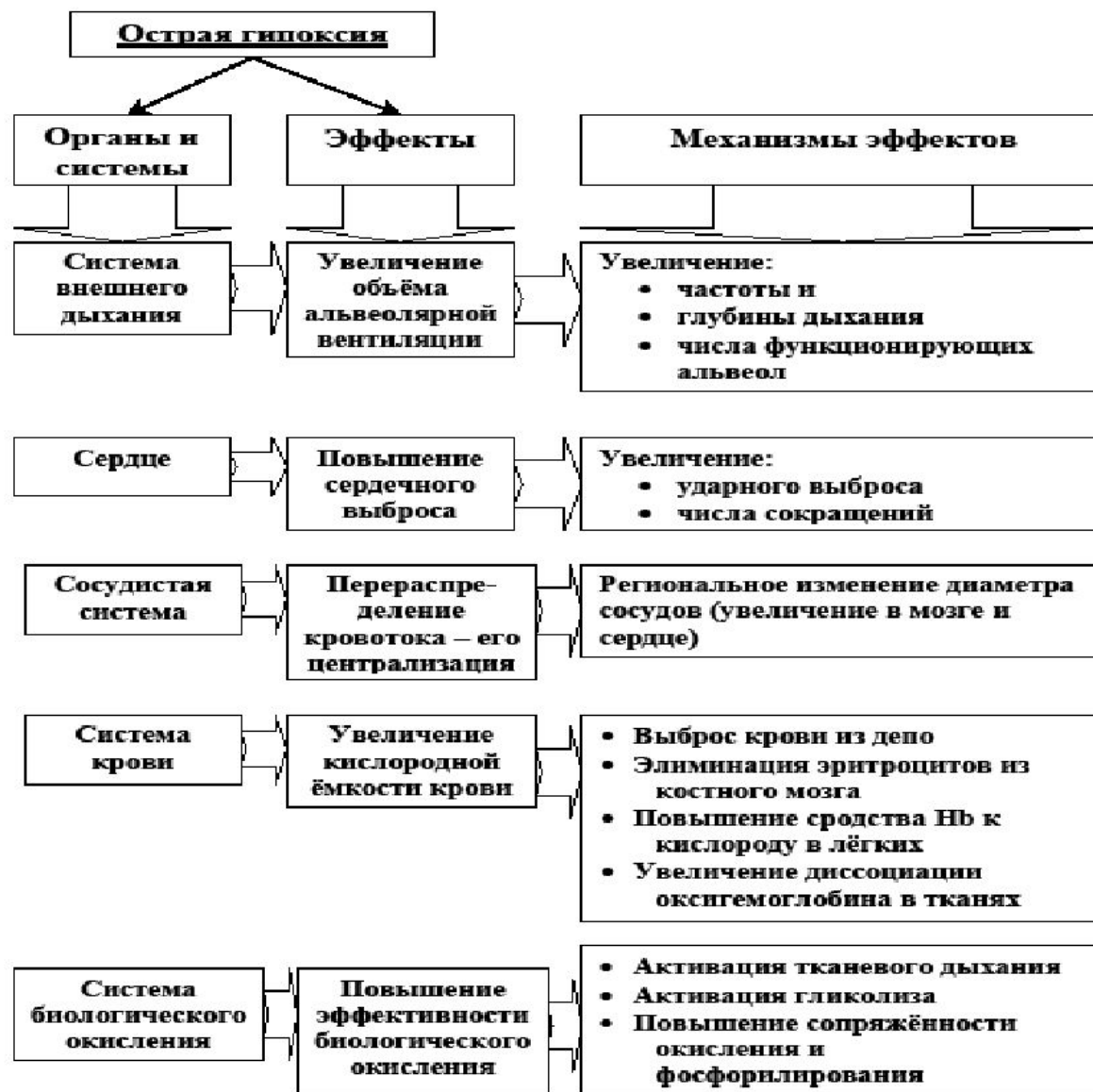
- нарушение обмена веществ в печени
- снижение антитоксической функции
- торможение синтеза веществ

Система пищеварения

- расстройства аппетита
- снижение секреторной и моторной функции желудка и кишечника
- образование эрозий, язв слизистой оболочки желудка и кишечника

ГИПОКСИЯ

Механизмы экстренной адаптации организма к гипоксии



Механизмы долговременной адаптации организма к гипоксии



Механизмы долговременной адаптации организма к гипоксии



Показатели кислородного режима организма ¹	Норма	Тип гипоксии*				
		экзо- генный	респира- торный	циркуля- торный	гемический	тканевой
P_AO_2	100–110 (мм рт. ст.)	↓*	N, ↓	N	N	N
P_aO_2	85–95 (мм рт. ст.)	↓	↓*	N	N	N
S_aO_2	96–98 (%)	↓	↓	N	↓, N	N
P_vO_2	35–40 (мм рт. ст.)	↓	↓	↓	N	↑
$a/v O_2$	~6 (об.%)	N	N	↑*	N	↓*
Кислородная емкость крови	16–23 (об. %)	N, ↑	N	N	↓*	N

¹ P_AO_2 — парциальное давление O_2 в альвеолярном воздухе; P_aO_2 — парциальное напряжение O_2 в артериальной крови; S_aO_2 — насыщение артериальной крови O_2 ; P_vO_2 — парциальное напряжение O_2 в венозной крови; $a/v O_2$ — артерио-венозная разница по кислороду.

* Изменение, имеющее диагностическое значение при определении типа гипоксии.

