ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ГИПОКСИИ

Гипоксия - типовой патологический процесс, характеризующийся снижением напряжения кислорода в тканях ниже 20 мм рт.ст. Патофизиологической основой гипоксии является абсолютная или относительная недостаточность биологического окисления.

Классификация гипоксических состояний

Гипоксия – типовой патологический процесс, характеризующийся снижением содержания кислорода в крови (гипоксемией) и тканях, развитием комплекса вторичных неспецифических метаболических и функциональных расстройств, а также реакцией адаптации.

Первая классификация гипоксических состояний была предложена Баркрофтом (1925), а затем дополнена и усовершенствована И.Р. Петровым (1949). Классификация И.Р. Петрова используется и в наше время. Согласно этой классификации различают гипоксии экзогенного и эндогенного происхождения.

В основе гипоксии экзогенного происхождения лежит недостаток кислорода во вдыхаемом воздухе, в связи с чем выделяют нормобарическую и гипобарическую гипоксию. К гипоксиям эндогенного происхождения относятся следующие типы:

а) дыхательная (респираторная); б) сердечно-сосудистая (циркуляторная); в) гемическая (кровяная); г) тканевая (гистотоксическая); д) смешанная.

По течению различают:

• молниеносную (в течение нескольких секунд, например, при разгерметизации летательных аппаратов на большой высоте);

• острую (которая развивается через несколько минут или в пределах часа в результате острой кровопотери, острой сердечной или дыхательной недостаточности, при отравлении угарным газом, цианидами, при шоке, коллапсе);

• подострую (она формируется в течение нескольких часов при попадании в организм метгемоглобинообразователей, таких как нитраты, бензол, а в ряде случаев в результате медленно нарастающей дыхательной или сердечной недостаточности;

• хроническую гипоксию, которая возникает при дыхательной и сердечной недостаточности и других формах патологии, а также при хронической анемии, пребывании в шахтах, колодцах, при работе в водолазных и защитных костюмах.

Различают:

а) местную (локальную) гипоксию, развивающуюся при ишемии, венозной гиперемии, престазе и стазе в зоне воспаления;

б) общую (системную) гипоксию, которая наблюдается при гиповолемии, сердечной недостаточности, шоке, коллапсе, ДВС-синдроме, анемиях.

Известно, что наиболее устойчивыми к гипоксии являются кости, хрящи и сухожилия, которые сохраняют нормальную структуру и жизнеспособность в течение многих часов при полном прекращении снабжения кислородом. Поперечно-полосатые мышцы выдерживают гипоксию в течение 2 часов; почки, печень – 20-30 минут. Наиболее чувствительна к гипоксии кора головного мозга.

10.2. Общая характеристика этиологических и патогенетических факторов гипоксий экзогенного и эндогенного происхождения

Экзогенный тип гипоксии развивается при уменьшении парциального давления кислорода в воздухе, поступающем в организм. При нормальном барометрическом давлении говорят о нормобарической экзогенной гипоксии (примером может служить нахождение в замкнутых помещениях малого объема). При снижении барометрического давления развивается гипобарическая экзогенная гипоксия (последнее наблюдается при подъеме на высоту, где РО2 воздуха снижено примерно до 100 мм рт. ст. Установлено, что при снижении РО2 до 50 мм рт. ст. возникают тяжелые расстройства, несовместимые с жизнью).

В ответ на изменение показателей газового состава крови (гипоксемию и гиперкапнию) возбуждаются хеморецепторы аорты, каротидных клубочков, центральные хеморецепторы, что вызывает стимуляцию бульбарного дыхательного центра, развитие тахи- и гиперпное, газового алкалоза, увеличение числа функционирующих альвеол.

Эндогенные гипоксические состояния являются в большинстве случаев результатом патологических процессов и болезней, приводящих к нарушению газообмена в легких, недостаточному транспорту кислорода к органам или к нарушению его утилизации тканями.

Дыхательная (респираторная) гипоксия

Респираторная гипоксия возникает вследствие недостаточности газообмена в легких, которая может быть обусловлена следующими причинами: альвеолярной гиповентиляцией, сниженной перфузией кровью легких, нарушением диффузии кислорода через аэрогематический барьер, и соответственно, нарушением вентиляционно-перфузионного соотношения. Патогенетическую основу дыхательной гипоксии составляют снижение содержания оксигемоглобина, повышение концентрации восстановленного гемоглобина, гиперкапния и газовый ацидоз.

Гиповентиляция легких является результатом действия ряда патогенетических факторов:

а) нарушения биомеханических свойств дыхательного аппарата при обструктивных и рестриктивных формах патологии;

б) расстройств нервной и гуморальной регуляции вентиляции легких;

в) снижения перфузии легких кровью и нарушения диффузии О2 через аэрогематический барьер;

г) избыточного внутри- и внелегочного шунтирования венозной крови.

Циркуляторная (сердечно-сосудистая, гемодинамическая) гипоксия развивается при локальных, региональных и системных нарушениях гемодинамики. В зависимости от механизмов развития циркуляторной гипоксии можно выделить ишемическую и застойную формы. В основе циркуляторной гипоксии может лежать абсолютная недостаточность кровообращения или относительная при резком возрастании потребности тканей в кислородном обеспечении (при стрессорных ситуациях).

Генерализованная циркуляторная гипоксия возникает при сердечной недостаточности, шоке, коллапсе, обезвоживании организма, ДВС-синд-роме и т.д., причем, если нарушения гемодинамики возникают в большом круге кровообращения, насыщение крови кислородом в легких может быть нормальным, а нарушается его доставка к тканям в связи с развитием венозной гиперемии и застойных явлений в большом круге кровообращения. При нарушениях гемодинамики в сосудах малого круга кровообращения страдает оксигенация артериальной крови. Локальная циркуляторная гипоксия возникает в зоне тромбоза, эмболии, ишемии, венозной гиперемии в тех или иных органах и тканях.

Особое место занимает гипоксия, связанная с нарушением транспорта кислорода в клетки при снижении проницаемости мембран для О2. Последнее наблюдается при интерстициальном отеке легких, внутриклеточной гипергидратации.

Для циркуляторной гипоксии характерны: снижение РаО2, увеличение утилизации О2 тканями вследствие замедления кровотока и активации системы цитохром, возрастание уровня ионов водорода и углекислого газа в тканях. Нарушение газового состава крови приводит к рефлекторной активации дыхательного центра, развитию гиперпноэ, увеличению скорости диссоциации оксигемоглобина в тканях.

Гемический (кровяной) тип гипоксии возникает в результате уменьшения эффективной кислородной емкости крови и, следовательно, ее кислород транспортирующей функции. Транспорт кислорода от легких к тканям почти полностью осуществляется при участии Hb. Главными звеньями снижения кислородной емкости крови являются:

1) уменьшение содержания Нb в единице объема крови и в полном объеме, например, при выраженных анемиях, обусловленных нарушением костно-мозгового кроветворения различного генеза, при постгеморрагических и гемолитической анемиях.

2) нарушение транспортных свойств Нb, которое может быть обусловлено либо снижением способности Нb эритроцитов связывать кислород в капиллярах легких, либо транспортировать и отдавать оптимальное количество его в тканях, что наблюдается при наследственных и приобретенных гемоглобинопатиях.

Достаточно часто гемическая гипоксия наблюдается при отравлении окисью углерода («угарным газом»), так как окись углерода обладает чрезвычайно высоким сродством к гемоглобину, почти в 300 раз превосходя сродство к нему кислорода. При взаимодействии окиси углерода с гемоглобином крови образуется карбоксигемоглобин, лишенный способности транспортировать и отдавать кислород.

Окись углерода содержится в высокой концентрации в выхлопных газах двигателей внутреннего сгорания, в бытовом газе и т.д.

Выраженные нарушения жизнедеятельности организма развиваются при увеличении содержания в крови НbСО до 50% (от общей концентрации гемоглобина). Повышение его уровня до 70-75 % приводит к тяжелой гипоксемии и летальному исходу.

Карбоксигемоглобин имеет ярко-красный цвет, поэтому при его избыточном образовании в организме кожа и слизистые становятся красными. Устранение СО из вдыхаемого воздуха приводит к диссоциации НbСО, но этот процесс протекает медленно и занимает несколько часов.

Воздействие на организм ряда химических соединений (нитратов, нитритов, окисла азота, бензола, некоторых токсинов инфекционного происхождения, лекарственных средств: феназепама, амидопирина, сульфаниламидов, продуктов ПОЛ и т.д.) приводит к образованию метгемоглобина, который не способен переносить кислород, так как содержит окисную форму железа (Fe3+).

Окисная форма Fe3+ обычно находится в связи с гидроксилом (ОН-). МетНb имеет темно-коричневую окраску и, именно этот оттенок приобретают кровь и ткани организма. Процесс образования метНb носит обратимый характер, однако его восстановление в нормальный гемоглобин происходит относительно медленно (в течение нескольких часов), когда железо Нb вновь переходит в закисную форму. Образование метгемоглобина не только снижает кислородную емкость крови, но и уменьшает способность активного оксигемоглобина диссоциировать с отдачей кислорода тканям.

Тканевая (гистотоксическая) гипоксия развивается вследствие нарушения способности клеток поглощать кислород (при нормальной его доставке к клетке) или в связи с уменьшением эффективности биологического окисления в результате разобщения окисления и фосфорилирования.

Развитие тканевой гипоксии связывают со следующими патогенетическими факторами:

1. Нарушением активности ферментов биологического окисления в процессе:

а) специфического связывания активных центров фермента, например, цианидами и некоторыми антибиотиками;

б) связывания SН-групп белковой части фермента ионами тяжелых металлов (Аg2+, Нg2+, Сu2+), в результате чего образуются неактивные формы фермента;

в) конкурентного блокирования активного центра фермента веществами, имеющими структурную аналогию с естественным субстратом реакции (оксалаты, малонаты).

2. Нарушением синтеза ферментов, которое может возникать при дефиците витаминов В1 (тиамина), ВЗ (РР), никотиновой кислоты и др., а также при кахексии различного происхождения.

3. Отклонениями от оптимума физико-химических параметров внутренней среды организма: рН, температуры, концентрации электролитов и др. Эти изменения возникают при разнообразных заболеваниях и патологических состояниях (гипотермиях и гипертермиях, недостаточности почек, сердца и печени, анемиях) и снижают эффективность биологического окисления.

4. Дезинтеграцией биологических мембран, обусловленной воздействием патогенных факторов инфекционной и неинфекционной природы, сопровождающейся снижением степени сопряжения окисления и фосфорилирования, подавлением образования макроэргических соединений в дыхательной цепи. Способностью разобщать окислительное фосфорилирование и дыхание в митохондриях обладают: избыток ионов Н+ и Са2+, свободных жирных кислот, адреналина, тироксина и трийодтиронина, некоторых лекарственных веществ (дикумарина, грамицидина и др.). В этих условиях увеличиваются расход кислорода тканями. В случаях набухания митохондрий, разобщения окислительного фосфорилирования и дыхания большая часть энергии трансформируется в тепло и не используется для ресинтеза макроергов. Эффективность биологического окисления снижается.

**ДАПТАЦИЯ ОРГАНИЗМА К ГИПОКСИИ**

В условиях гипоксии в организме формируется динамичная функциональная система по достижению и поддержанию оптимального уровня биологического окисления в клетках.

Выделяют экстренные и долговременные механизмы адаптации к гипоксии.

**Экстренная адаптация**

**Причина**активации механизмов срочной адаптации: недостаточное содержание АТФ в тканях.

**Механизмы.**Процесс экстренной адаптации организма к гипоксии обеспечивают активацию механизмов транспорта O2 и субстратов обмена веществ к клеткам. Эти механизмы предсуществуют в каждом организме и активируются сразу при возникновении гипоксии.

•  Система внешнего дыхания

♦ Эффект: увеличение объёма альвеолярной вентиляции.

♦ Механизмы эффекта: увеличение частоты и глубины дыхания, числа функционирующих альвеол.

•  Сердце

♦ Эффект: повышение сердечного выброса.

♦ Механизм эффекта: увеличение ударного объёма и частоты сокращений.

•  Сосудистая система

♦ Эффект: перераспределение кровотока - его централизация.

♦ Механизм эффекта: региональное изменение диаметра сосудов (увеличение в мозге и сердце).

•  Система крови

♦ Эффект: увеличение кислородной ёмкости крови.

♦ Механизмы эффекта: выброс эритроцитов из депо, увеличение степени насыщения Hb кислородом в лёгких и диссоциации оксигемоглобина в тканях.

•  Система биологического окисления

♦ Эффект: повышение эффективности биологического окисления.

♦ Механизмы эффекта: активация ферментов тканевого дыхания и гликолиза, повышение сопряжённости окисления и фосфорилирования.

|  |
| --- |
|  |

**Долговременная адаптация**

**Причина**включения механизмов долговременной адаптации к гипоксии: повторная или продолжающаяся недостаточность биологического окисления.

**Механизмы.**Долговременная адаптация к гипоксии реализуется на всех уровнях жизнедеятельности: от организма в целом до клеточного метаболизма. Эти механизмы формируются постепенно, обеспечивая оптимальную жизнедеятельность в новых, часто экстремальных условиях существования.

Основным звеном долговременной адаптации к гипоксии является повышение эффективности процессов биологического окисления в клетках.

•  Система биологического окисления

♦ Эффект: активация биологического окисления, что имеет ведущее значение в долговременной адаптации к гипоксии.

♦ Механизмы: увеличение количества митохондрий, их крист и ферментов в них, повышение сопряжённости окисления и фосфорилирования.

•  Система внешнего дыхания

♦ Эффект: увеличение степени оксигенации крови в лёгких.

♦ Механизмы: гипертрофия лёгких с увеличением числа альвеол и капилляров в них.

•  Сердце

♦ Эффект: повышение сердечного выброса.

♦ Механизмы: гипертрофия миокарда, увеличение в нём числа капилляров и митохондрий в кардиомиоцитах, возрастание скорости взаимодействия актина и миозина, повышение эффективности систем регуляции сердца.

•  Сосудистая система

♦ Эффект: возрастание уровня перфузии тканей кровью.

♦ Механизмы: увеличение количества функционирующих капилляров, развитие артериальной гиперемии в испытывающих гипоксию органах и тканях.

•  Система крови

♦ Эффект: увеличение кислородной ёмкости крови.

♦ Механизмы: активация эритропоэза, увеличение элиминации эритроцитов из костного мозга, повышение степени насыщения Hb кислородом в лёгких и диссоциации оксигемоглобина в тканях.

•  Органы и ткани

|  |
| --- |
|  |

♦ Эффект: повышение экономичности функционирования.

♦ Механизмы: переход на оптимальный уровень функционирования, повышение эффективности метаболизма.

•  Системы регуляции

♦ Эффект: возрастание эффективности и надёжности механизмов регуляции.

♦ Механизмы: повышение резистентности нейронов к гипоксии, снижение степени активации симпатико-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем.

**ПРОЯВЛЕНИЯ ГИПОКСИИ**

Изменения жизнедеятельности организма зависят от типа гипоксии, её степени, скорости развития, а также от состояния реактивности организма.

•  Острейшая (молниеносная) тяжёлая гипоксия приводит к быстрой потере сознания, подавлению функций организма и его гибели.

•  Хроническая (постоянная или прерывистая) гипоксия сопровождается, как правило, адаптацией организма к гипоксии.

**РАССТРОЙСТВА ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ**

Расстройства обмена веществ являются одним из ранних проявлений гипоксии.

♦ Содержание АТФ и креатинфосфата при гипоксии любого типа прогрессирующе снижаются вследствие подавления аэробного окисления и сопряжения его с фосфорилированием.

♦ Концентрация неорганического фосфата в тканях увеличивается в результате повышенного гидролиза АТФ, АДФ, АМФ и КФ, подавления реакций окислительного фосфорилирования.

♦ Гликолиз на начальном этапе гипоксии активируется, что сопровождается накоплением кислых метаболитов и развитием ацидоза.

♦ Синтетические процессы в клетках угнетаются вследствие дефицита энергии.

♦ Протеолиз нарастает вследствие активации, в условиях ацидоза, протеаз, а также - неферментного гидролиза белков. Азотистый баланс становится отрицательным.

♦ Липолиз активируется в результате повышения активности липаз и ацидоза, что сопровождается накоплением избытка КТ и ВЖК. Последние оказывают разобщающее влияние на процессы окисления и фосфорилирования, чем усугубляют гипоксию.

|  |
| --- |
|  |

♦ Водно-электролитный баланс нарушен в связи с подавлением активности АТФаз, повреждением мембран и ионных каналов, а также изменением содержания в организме ряда гормонов (минералокортикоидов, кальцитонина и др.).

**НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИЙ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ**

При гипоксии нарушения функций органов и тканей выражены в разной мере, что определяется различной их резистентностью к гипоксии. Наименьшей устойчивостью к гипоксии обладает ткань нервной системы, особенно нейроны коры больших полушарий. При прогрессировании гипоксии и её декомпенсации угнетается функционирование всех органов и их систем.

**Нарушения ВНД**в условиях гипоксии выявляются уже через несколько секунд. Это проявляется:

♦ снижением способности адекватно оценивать происходящие события и окружающую обстановку;

♦ ощущениями дискомфорта, тяжести в голове, головной боли;

♦ дискоординацией движений;

♦ замедлением логического мышления и принятия решений (в том числе простых);

♦ расстройством сознания и его потерей в тяжёлых случаях;

♦ нарушением бульбарных функций, что приводит к расстройствам функций сердца и дыхания и может послужить причиной летального исхода.

**Сердечно-сосудистая система**

♦ Снижение сократительной функции миокарда и уменьшение, в связи с этим, ударного и сердечного выбросов.

♦ Расстройство кровотока в сосудах сердца с развитием коронарной недостаточности.

♦ Нарушения ритма сердца, включая мерцание и фибрилляцию предсердий и желудочков.

♦ Развитие гипертензивных реакций (за исключением отдельных разновидностей гипоксии циркуляторного типа), сменяющиеся артериальной гипотензией, в том числе - острой (коллапсом).

♦ Расстройства микроциркуляции, проявляющиеся чрезмерным замедлением тока крови в капиллярах, турбулентным его характером и артериолярно-венулярным шунтированием.

|  |
| --- |
|  |

**Система внешнего дыхания**

♦ Увеличение объёма альвеолярной вентиляции на начальном этапе гипоксии с последующим (при нарастании степени гипоксии и повреждении бульбарных центров) прогрессирующим снижением по мере развития дыхательной недостаточности.

♦ Уменьшение общей и регионарной перфузии ткани лёгких вследствие нарушений кровообращения.

♦ Снижение диффузии газов через аэрогематический барьер (в связи с развитием отёка и набуханием клеток межальвеолярной перегородки).

**Система пищеварения**

♦ Расстройства аппетита (как правило, его снижение).

♦ Нарушение моторики желудка и кишечника (обычно - снижение перистальтики, тонуса и замедление эвакуации содержимого).

♦ Развитие эрозий и язв (особенно при длительной тяжёлой гипоксии).

**ПРИНЦИПЫ УСТРАНЕНИЯ ГИПОКСИИ**

• Коррекция гипоксических состояний базируется на этиотропном, патогенетическом и симптоматическом принципах. **Этиотропное лечение**направлено на устранение причины гипоксии. При гипоксии экзогенного типа необходимо нормализовать содержание кислорода во вдыхаемом воздухе.

♦ Гипобарическую гипоксию устраняют путём восстановления нормального барометрического и, как следствие, парциального давления кислорода в воздухе.

♦ Нормобарическую гипоксию предотвращают посредством интенсивного проветривания помещения или подачи в него воздуха с нормальным содержанием кислорода.

• Эндогенные типы гипоксии устраняют путём лечения заболевания

или патологического процесса, приведшего к гипоксии. **Патогенетический принцип**обеспечивает устранение ключевых звеньев и разрыв цепи патогенеза гипоксического состояния. Патогенетическое лечение включает следующие мероприятия:

♦ Ликвидацию или снижение степени ацидоза в организме.

♦ Уменьшение выраженности дисбаланса ионов в клетках, межклеточной жидкости, крови.

|  |
| --- |
|  |

♦ Предотвращение или снижение степени повреждения ферментов и клеточных мембран.

♦ Снижение расхода энергии макроэргических соединений за счёт ограничения функционирования организма.

**Симптоматическое лечение**имеет целью ликвидацию усугубляющих состояние пациента ощущений и осложнений гипоксии. Для этого применяют анестетики, анальгетики, транквилизаторы, кардио- и вазотропные ЛС.