

20. kapitola

HYPOXIE

Miloš Tatár

Prevažná časť kyslíka prijatého do organizmu sa spotrebuje na získavanie energie z rôznych substrátov prijímaných v potrave. Oxidácia substrátov prebieha v organizme postupne, pričom dôležitú úlohu majú rôzne dehydrogenázy odoberajúce substrátom vodík. Elektróny získané z Krebsovho cyklu sa postupne prenášajú vnútornou mitochondriálnou membránou v tzv. respiračnom reťazci až na molekulárny kyslík, ktorý sa nakoniec redukuje na vodu. Časť energie uvoľnená oxidoredukčnými procesmi sa zachytáva vo forme makroergických fosfátových skupín v ATP (**oxidatívna fosforylácia**). Tvorba ATP a spotreba kyslíka sú úzko napojené a veľkosť spotreby kyslíka je v podstate ukazovateľom tvorby ATP. Dospelý jedinec potrebuje v telesnom pokoji na produkciu ATP každú minútu asi **250 ml kyslíka**. Oxidoredukčné procesy a tvorba ATP však môžu prebiehať aj v anaeróbných podmienkach, t.j. za neprístupu kyslíka, ako je to pri glykolýze. Akceptorom elektrónov je pyruvát. Avšak energetická výťažnosť anaeróbnej **glykolýzy** je významne menšia. V anaeróbných podmienkach vznikajú z jednej molekuly glukózy 2 molekuly ATP súčasne so vznikom 2 molekúl laktátu. V aeróbných podmienkach vzniká v mitochondriách ďalších 34 molekúl ATP.

Transport kyslíka do organizmu

Dostatočný obsah kyslíka v tkanivách je výsledkom rovnováhy medzi prísunom kyslíka (transport kyslíka z atmosféry) a jeho spotrebou v bunkách. Tkanivá neobsahujú zásobný systém pre kyslík, preto musí kontinuálne fungovať transportný mechanizmus extrahujúci kyslík z atmosféry a privádzajúci ho ku tkanivám. Aby nedošlo k nedostatku kyslíka v tkanivách, kontinuálna dodávka kyslíka musí byť tesne prispôsobená zmenám metabolických procesov. Ak kyslíkový transportný mechanizmus zlyháva, dokonca na niekoľko minút, v tkanivách sa rozvíja anaeróbny metabolizmus a produkuje sa vo zvýšenej miere laktát.

Nedostatok kyslíka v tkanivách sa nazýva **hypoxia**. Hypoxia patrí medzi najčastejšie príčiny vzniku porúch funkcie orgánov. Nedostatočný obsah kyslíka v krvi sa označuje ako **hypoxémia**. Hypoxémia nemusí vždy viesť k hypoxii. Nedostatok kyslíka v krvi môžu

kompensovať ďalšie zložky transportného kyslíkového mechanizmu a tak zabrániť vzniku hypoxie. Najčastejšie hypoxémiu určujeme na základe nízkeho parciálneho tlaku kyslíka (PaO_2) alebo nízkej saturácie hemoglobínu kyslíkom (SaO_2) v arteriálnej krvi. Klinicky závažnú hypoxémiu predstavuje pokles PaO_2 pod 8 kPa alebo SaO_2 pod 90%. Ďalším termínom, ktorý sa spája s nedostatkom kyslíka v tkanivách organizmu je **ischémia**, ktorá vzniká pri nízkom prietoku krvi tkanivom, zvyčajne bez hypoxémie.

Kyslíkový transport z atmosféry do mitochondrií buniek sa realizuje sériou postupných krokov. Okrem distribúcie okysličenej krvi do tkanív, musí zabezpečiť aj transport kyslíka extravaskulárnou tkanivovou matrix a jednotlivými zložkami bunky až do mitochondrií. Pretože transport O_2 v tomto prostredí sa deje prevažne difúziou, pre jej dostatočnú intenzitu musí byť zabezpečený veľký tlakový gradient pre kyslík medzi krvou v mikrocirkulácii a mitochondriami. **Kapilárno-mitochondriálny gradient** PO_2 predstavuje cieľovú funkciu kyslíkového transportného mechanizmu.

Rozhodujúce **zložky kyslíkového transportného mechanizmu** sú:

- prenos kyslíka z atmosféry do arteriálnej krvi v pľúcach
- kapacita krvi pre prenos kyslíka
- dodávka kyslíka z pľúc do tkanív
- regionálna distribúcia dodávky kyslíka
- difúzia kyslíka z kapilár do buniek
- využitie kyslíka samotnými bunkami

Prenos kyslíka z atmosféry do krvi

PaO_2 závisí od alveolárnej ventilácie a difúzie O_2 z alveolárneho vzduchu do pľúcnych kapilár. Účinná výmena plynov v pľúcach si vyžaduje udržiavanie stáleho pomeru medzi ventiláciou a perfúziou v jednotlivých alveolárnych jednotkách.

Kapacita krvi pre prenos kyslíka

Väčšina kyslíka sa prenáša v krvi naviazaná na hemoglobín a len malá časť je rozpustená v plazme (asi 2% pri $\text{PaO}_2 = 14$ kPa). Pre zlepšenie dodávky kyslíka do tkanív nie je vždy vhodné zvyšovanie koncentrácie hemoglobínu, pretože zmnoženie erytrocytov zvyšuje viskozitu krvi a nepriaznivo ovplyvňuje mikrocirkuláciu.

Dodávka kyslíka z pľúc do tkanív

Hlavnou funkciou centrálnej cirkulácie je transport kyslíka z pľúc do periférnych tkanív. Dodávka kyslíka je výsledkom srdcového vývrhového objemu a obsahu O_2 v arteriálnej krvi (CaO_2). CaO_2 sa odvodzuje zo saturácie hemoglobínu kyslíkom (SaO_2), koncentrácie hemoglobínu a koeficientu väzbovej kapacity hemoglobín-kyslík. Extrakcia kyslíka z hemoglobínu v mikrocirkulácii je pri bežnej dennej aktivite 25 %. Ak sa metabolické požiadavky zvyšujú alebo dodávka O_2 sa znižuje, extrakcia kyslíka z hemoglobínu sa zvyšuje, aby sa udržal aeróbny metabolizmus. Pri dosiahnutí maximálnej extrakcie (60-70% vo väčšine tkanív), ďalšie zvyšovanie metabolických požiadaviek alebo pokles dodávky kyslíka vedú k hypoxii, pretože sa významne znižuje kapilárno-mitochondriálny gradient PO_2 .

Regionálna distribúcia dodávky kyslíka

Regionálnu distribúciu kyslíka ovplyvňujú malé odporové arterioly a prekapilárne sfinktery. Perfúzny tlak je dôležitým určovateľom regionálnej perfúzie, avšak podanie katecholamínov na udržanie systémového tlaku krvi, môže redukovať regionálnu distribúciu, hlavne do renálneho a splanchnického riečiska. Autoregulácia konštantného prietoku krvi tkanivami sa uskutočňuje dvomi základnými mechanizmami: a) **myogénny mechanizmus** - ak sa natiahnu bunky hladkej svaloviny (napr. pri zvýšení tlaku krvi) dôjde k ich kontrakcii a následnému zúženiu cievy, b) **metabolický mechanizmus** autoregulácie predpokladá, že metabolity ako CO_2 , laktát a ďalšie pôsobia spôsobujú vazodilatáciu.

Difúzia kyslíka z kapilár do buniek

Extrakciu kyslíka z kapilárnej krvi ovplyvňujú rýchlosť dodávky kyslíka do kapiláry, afinita hemoglobínu ku kyslíku, veľkosť kapilárno-mitochondriálneho gradientu PO_2 , dĺžka difúznej dráhy z kapiláry k bunke a rýchlosť spotrebovania kyslíka bunkou. Vzťah medzi PaO_2 a SaO_2 (disociačná krivka) má "esovitý" priebeh. Posun disociačnej krivky doprava (zníženie afinity hemoglobínu ku kyslíku) zvyšuje uvoľňovanie O_2 do tkanív a zlepšuje dostupnosť kyslíka. Znížené pH v tkanive, zvýšená hladina 2,3-difosfoglycerátu v erytrocytoch a zvýšená teplota tkaniva znižujú afinitu hemoglobínu ku kyslíku. Difúzia O_2 v tkanivách závisí najmä na hustote kapilárnej siete.

Využitie kyslíka bunkami

Intenzita bunkového metabolizmu určuje celkovú spotrebu O_2 . Toxíny vznikajúce počas sepsy (napr. endotoxín) inhibujú bunkový metabolizmus, teplota tkaniva zvyšuje požiadavky na O_2 o 10-15% na každé zvýšenie o 1 °C.

Patofyziologická charakteristika hypoxií

Hypotenzná hypoxemická hypoxia

Hypoxémia je spôsobená poklesom PaO_2 . Alveolárna hypoventilácia v podstatnej časti alveolárnych jednotiek pľúc má za následok pokles PaO_2 so súčasným zvýšením $PaCO_2$. Najčastejšie k takejto situácii dochádza pri **extrapulmonálnych poruchách dýchania** (útlm centrálného regulátora dýchania, porucha prenosu informácie z centra do dýchacích svalov, poruchy funkcie hrudného koša, dychového svalstva a pleurálnej dutiny, blokáda horných dýchacích ciest). Alveolárna hypoventilácia vzniká aj pri zrýchlenom a plytkom dýchaní, ktoré vedie k neefektívnemu zvýšeniu ventilácie mŕtveho priestoru.

Z **porúch ventilačno-perfúzných pomerov** sú pre vznik hypoxémie najdôležitejšie oblasti pľúc s nízkym ventilačno-perfúznym pomerom a oblasti s pravo-ľavými pľúcnymi skratmi. Tento typ hypoxie spôsobuje aj znížený obsah kyslíka vo vdychovanom vzduchu a **cyanotické vrodené srdcové chyby** s pravo-ľavým cirkulačným skratom.

Porucha transportu O_2 sa kompenzuje zvýšeným minútovým vývrhovým objemom srdca a pri dlhodobom trvaní zvýšenou koncentráciou hemoglobínu (polyglobúlia) a zvýšením koncentrácie 2,3-DPG v erytrocytoch. Často sa pri tomto type hypoxie vyskytuje **pľúcna hypertenzia** s dôsledkami pre činnosť srdca.

Normotenzná hypoxemická hypoxia

V arteriálnej krvi je znížené množstvo O_2 , avšak PaO_2 a SaO_2 sú normálne. Príčinou je buď nedostatok hemoglobínu v krvi z dôvodu rôznych typov anémií alebo časť hemoglobínu v krvi nie je schopný viazať O_2 z dôvodu jeho toxickej premeny, napr. na karboxyhemoglobín alebo methemoglobín. Kompenzácia hypoxémie je možná zvýšením minútového vývrhového objemu srdca a znížením afinity hemoglobínu ku kyslíku.

Hypoextrakčná hypoxia

Arteriálna krv obsahuje normálne množstvo O_2 . V tkanivách však krv uvoľňuje menšie množstvo kyslíka, pretože hemoglobín má zvýšenú afinitu ku kyslíku. Vzniká pri vrodenej poruche prítomnosti abnormálnych hemoglobínov v erytrocytoch (napr. fetálny hemoglobín) a pri niektorých enzýmových poruchách erytrocytov. Znížená extrakcia kyslíka z hemoglobínu je aj pri alkalóze a hypotermii, kedy je disociačná krivka posunutá do ľava. Dôsledkom je zvýšená saturácia hemoglobínu vo venóznej krvi. Pri akútne vzniknutej hypoextrakčnej hypoxii je kompenzácia možná iba zvýšením minútového vývrhového objemu krvi. Pri chronickej poruche sa na kompenzácii významne podieľa sekundárna polycytémia.

Hypocirkulačná hypoxia

Celková hypocirkulačná hypoxia je spôsobená zníženým minútovým vývrhovým objemom krvi: hypotenzia, cirkulačný šok, zlyhanie srdca. Lokálna hypocirkulačná hypoxia je spôsobená cievnyimi poruchami obmedzujúcimi prietok krvi: trombóza, embólia, kompresia ciev, spazmy arteriol, obliteračné cievne ochorenia, traumatické poškodenie ciev.

Rozlišujeme dva základné podtypy hypocirkulačnej hypoxie. **Ischemická hypoxia** je spojená so zníženým tlakom v cievnom riečisku. Porucha postihne nielen dodávku kyslíka, ale aj dodávku živín a odstraňovanie metabolitov. Napriek hypoxickému poškodeniu kapilár a ich zvýšenej permeabilite, nie je tendencia ku vzniku edému. **Stagnačná hypoxia** je charakterizovaná zvýšeným naplnením cievneho riečiska krvou z dôvodu zhoršeného odtoku krvi. Tlak krvi v mikrocirkulácii sa zvyšuje a spolu s možným poškodením endotelu a zvýšenou permeabilitou sa vytvára predpoklad pre tvorbu edému.

Difúzna hypoxia

Príčinou je edém tkaniva, pri ktorom sa zväčšuje vzdialenosť medzi kapilármi, a tým sa znižuje difúzna kapacita mikrocirkulácie pre kyslík. Príčinou môže byť zhoršený odtok lymfy.

Hyperutilizačná hypoxia

Normálne k nej dochádza vo svaloch bezprostredne po začatí svalovej činnosti. Z patologických situácií možno uviesť kŕčové stavy. Celkove zvýšená spotreba O_2 v tkanivách je pri tyreotoxikóze.

Histotoxická hypoxia

Otrava tkanivového metabolizmu znižuje až ruší tvorbu ATP a množstvo kyslíka v tkanivách sa zvyšuje. Z pretekajúcej krvi v mikrocirkulácii sa extrahuje málo kyslíka a saturácia hemoglobínu vo venóznej krvi sa výrazne zvyšuje. Túto poruchu nie je možné kompenzovať jednotlivými zložkami kyslíkového transportného mechanizmu.

Prejavy hypoxie

Zistenie progresívnej **generalizovanej hypoxie** je v počiatočných fázach ťažké, pretože klinické príznaky sú často nešpecifické. Zahŕňajú porušenie mentálnych funkcií, dýchavicu, cyanózu, tachypnoe, arytmie a kómu. Hyperventilácia z dôvodu stimulácie karotických chemoreceptorov je významná až keď PaO_2 klesne pod 5.3 kPa. Centrálna cyanóza je nespoľahlivý indikátor tkanivovej hypoxie. Zisťujeme ju, keď koncentrácia redukovaného hemoglobínu v kapilárnej krvi je 50 g.l^{-1} . Avšak často chýba u hypoxemických pacientov s anémiou a je bežne prítomná pri polycytémii.

Lokálnu hypoxiu zapríčiňuje nedostatočný prietok krvi v jednotlivých orgánoch. Komplex príčin jej vzniku a dôsledkov sa bežne označuje ako ischemické poškodenie. Zníženie obsahu ATP v bunke vedie k poruchám výmeny iónov cez bunkovú membránu a priepustnosť membrán bunkových organel a samotnej bunky sa zvyšuje. Pokles intracelulárneho pH z akumulácie laktátu poškodzuje štruktúru intracelulárnych proteínov čím sa inhibuje aktivita enzýmov. Výsledkom všetkých uvedených porúch je potlačenie funkcie buniek a pri ireverzibilnom poškodení dôjde k ruptúre organel. Ruptúra intracelulárnych lyzozómov (uvoľnenie hydroláz štiepiacich intracelulárny obsah) sa považuje za konečný krok k nekróze bunky. Uvoľnené enzýmy sa používajú ako indikátory nekrózy. Ischemické poškodenie tkaniva je sprevádzané intenzívnou bolesťou ako je napr. angina pectoris, claudicatio intermittens alebo bolesť brucha pri mezenterálnom infarkte. Akútna a značná ischémia vedie k prechodnej orgánovej insuficiencii. Ak sa značný nedostatok kyslíka v tkanivách prehlbuje, vedie to k infarktu s ireverzibilnou stratou funkcie orgánu.

Neadekvátne dodávka O_2 do organizmu je najdôležitejší **faktor limitujúci fyzickú aktivitu**. Fyzická aktivita závisí na oxidácii cukrov a tukov, pričom sa regeneruje ATP dôležitý pre kontrakciu svalov. Schopnosť udržiavať fyzický výkon závisí na oxidácii glykogénu, ktorý sa môže spotrebovať a toto vedie k svalovej slabosti.

Oslabené svalstvo s redukovanou aeróbnou metabolickou kapacitou vedie k pociťovaniu úsilia spojeného so zvýšenou ventiláciou a redukovanou ventilačnou kapacitou. **Dýchavica** je symptómom limitovanej fyzickej záťaže asi tretiny pacientov so srdcovými ochoreniami. Podobne aj pacienti s chronickým limitovaním prietoku vzduchu v dýchacích cestách majú oslabené kostrové svalstvo a zníženú aeróbnou kapacitu svalov. Redukcia expiračného prietoku vzduchu redukuje ventilačnú kapacitu a takto prispieva k zosilňovaniu pociťovania dychovej námahy. Z dôvodu hyperinflácie pľúc redukcia sily inspiračných svalov podstatne prispieva k intenzite dýchavice počas záťaže.

KAZUISTIKY

Jana Plevková

Kazuistika 1

23 ročná pacientka sa sťažuje na zníženú výkonnosť, únavu a rýchlo sa pri fyzickej námahe zadýcha. Je inak zdravá, nikdy vážnejšie chorá nebola, neužíva žiadne lieky, iba hormonálnu antikoncepciu, ktorú jej predpísala gynekologička pre nepravidelné a silné menštruačné krvácanie. Je prekvapená z toho, že sa necíti dobre, lebo prešla na vegetariánsku stravu, o ktorej sa všeobecne hovorí, že je zdravá.

Objektívny nález

Astenická pacientka, s výškou 173 cm a hmotnosťou 52 kg, orientovaná, eupnoická v pokoji, kardiopulmonálne kompenzovaná, TK 110/70 torr, P 110/min, pokojová tachykardia, frekvencia dýchania 16/min. Brucho pod niveau, voľne priehmatné, bez rezistencie, DK bez edémov. Pri vyšetrení zistíme neprimeranú bledosť spojoviek a kože.

Laboratórne vyšetrenie

Na 138 mmol/l, K 4,3 mmol/l, Cl 100 mmol/l, ALT, AST v norme, UREA 3,2 mmol/l, KREAT 90 umol/l

WBC $5 \times 10^9/l$, RBC $2,8 \times 10^{12}/l$ – mikrocyty – objem erytrocytov je 45,9 fl, PLT $180 \times 10^9/l$, Hbg 98 g/l, Htk 0,28; železo v plazme znížené, celková transportná kapacita zvýšená, sideropénia, sérová koncentrácia folátu, haptoglobínu, transferínu a bilirubínu sú v poriadku.

Otázky a úlohy

1. Vypočítajte BMI pacientky, a analyzujte, či môže porucha výživy byť asociovaná s jej terajšími problémami.
2. O aký typ hypoxie ide v tomto prípade a ako organizmus kompenzuje nedostatočnú dodávku kyslíka pre tkanivá?
3. Na základe laboratórneho a klinického nálezu sumarizujte o aký typ anémie ide a aké sú pravdepodobné mechanizmy, ktoré viedli k jej vzniku?
4. Napíšte vzorec pre dodávku kyslíka do tkanív, ktorý parameter je znížený?
5. Sú pri tomto type hypoxie stimulované periférne chemoreceptory? Vysvetlite.

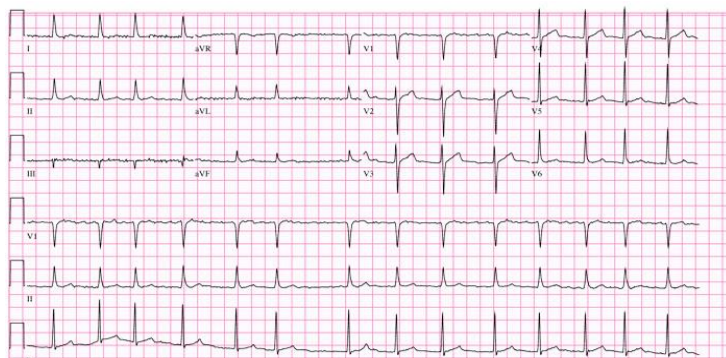
Kazuistika 2

67 ročný pacient, silný fajčiar s CHOCHP bol prijatý na pľúcne oddelenie s anamnézou hemoptýzy a RTG potvrdeným suspektným vs tumoróznym ložiskom na bronchoskopické vyšetrenie. Pacient sa subjektívne sťažuje na dýchavicu, hlavne pri námahe, ktorá ovplyvňuje jeho každodenné aj samoobslužné aktivity (po byte sa pohybuje pomerne dobre, ale na prvé poschodie kde býva vychádza vždy s ťažkosťami). Kašle hlavne ráno, vykašľáva biele spútum, potom v priebehu dňa je kašeľ menej častý, už si na to zvykol. Občas máva ranné bolesti hlavy. Teraz ho trápí hemoptýza.

Objektívny nález

Pacient pri vedomí, orientovaný, výška 170 cm, hmotnosť 78 kg, mierne cyanotický, pri rozprávaní eupnoe. Cor – akcia nepravidelná, 110/min, pulsus irregularis, inaequalis, prítomný pulzový deficit, TK 150/90 torr, f dýchania 17/min, dýchanie zostrené, poklop nad hrudníkom

hypersonórny. Hrudník v inspiračnom postavení. Brucho bez patologického nálezu, dolné končatiny – edém perimaleolárne obojstranne, symetricky.



Pomocné vyšetrenia: EKG – fibrilácia predsiení a nekompletná blokáda PTR

Laboratórne vyšetrenie

Na 142 mmol/l, K 3,8 mmol/l, Cl 103 mmol/l, ALT, AST mierne zvýšené, UREA 6,2 mmol/l, KREAT 110 umol/l, WBC $7,1 \times 10^9/l$, RBC $5,3 \times 10^{12}$, Hbg 164 g/l, Htc 0,48

Astrup: pH 7.37, PCO_2 7,5 kPa; PO_2 8,3 kPa, HCO_3^- 32 mmol/l

Otázky a úlohy

1. O aký typ hypoxie ide u nášho pacienta?
2. Sú pri tomto type hypoxie stimulované periférne chemoreceptory? Vysvetlite
3. Aké kompenzačné mechanizmy sa rozvinuli v organizme pacienta z dôvodu nedostatočnej dodávky kyslíka do tkanív?
4. Vysvetlite mechanizmus vzniku cyanózy u vášho pacienta

5. Vysvetlite mechanizmus vzniku dýchavice u vášho pacienta.
6. K akej poruche acidobázickej rovnováhy došlo u pacienta a prečo?

Kazuistika 3

30 ročná žena vystúpila bez predchádzajúcej adaptácie so skupinou priateľov do nadmorskej výšky 3500 m nad morom . Zrazu začala pociťovať bolesti hlavy, stratila farebné videnie, točí sa jej hlava a má pocit na odpadnutie. Ťažko sa jej dýcha. Postupne sa k ťažkostiam pridal suchý dráždivý kašeľ a problémy s artikuláciou. Respiračné úsilie je evidentné a pacientka nemôže ďalej pokračovať. Privolaná letecká záchranná služba.

Objektívny nález

Pacientka transportovaná do nižšej nadmorskej výšky a následne do nemocnice, pri vedomí, orientovaná, vystrašená, odpovedá primerane, viditeľné zvýšené respiračné úsilie. Cor akcia pravidelná, ozvy ohraňované bez patologických šelestov, TK 160/95 mmHg, P 120/min, f dýchania 24/min, dýchanie vezikulárne bez vedľajších fenoménov, nad bázami jemné krepitácie.

Laboratórne vyšetrenia

pH 7,53 PCO₂ 3,1 kPa, PO₂ 7,8 kPa, HCO₃⁻ 20 mmol/l, Na 149 mmol/l, K 3,1 mmol/l, Cl 103 mmol/l

Otázky a úlohy

1. Ako je možné vysvetliť symptómy našej pacientky ?
2. O aký typ hypoxie ide? Sú pri tomto type hypoxie stimulované periférne chemoreceptory?
3. Vysvetlite, prečo sa ako prvé objavili symptómy z postihnutia centrálného nervového systému?
4. Aký typ poruchy acidobázickej rovnováhy je u pacientky prítomný? Aké ďalšie poruchy by ste očakávali v prípade, že by pacientke nebola poskytnutá pomoc?
5. Ako organizmus kompenzuje nedostatok kyslíka vo vysokej nadmorskej výške pri krátkodobom pobyte a pri dlhodobom pobyte vo vysokohorskom prostredí?