

Hypoxia

Paulis L¹, Hulín I², Gonçalvesová E³

¹Ústav patologickej fyziológie Lekárskej fakulty UK, Bratislava, Slovenská republika

Volne by sme mohli povedať, že všetko v ľudskom organizme závisí od prívodu kyslíka. Pochopiteľne, že nie iba do pľúc, ani preto, aby sa nadviazal na hemoglobín. Optimálny prívod kyslíka do buniek je principiálnou požiadavkou ich normálnej funkcie. Kyslík „sa potrebuje dostať“ až do buniek. A v bunkách až do mitochondrií, miesta jeho aktuálnej utilizácie. Preto je rozhodujúcim pre definíciu hypoxie práve bunkový parciálny tlak kyslíka (PO_2) v mitochondriách, ktorý pre normálny oxidatívny metabolizmus musí dosahovať hodnoty 0,1 – 1 mmHg (13,3 – 133,3 Pa). **Hypoxia je stav, keď nie je zabezpečený dostatočný parciálny tlak kyslíka na fungovanie oxidatívnej fosforylácie v tkanivách.** Mimo malého množstva kyslíka viazaného v kostrovom svalu a v myokarde na myoglobín sú zásoby kyslíka v tkanivách prakticky nulové, a preto jeho ponuka mitochondriám závisí od jeho momentálnej dodávky. Pre normálny prísun kyslíka k tkanivám musia byť „splnené“ tieto podmienky:

1. dokonalý prenos kyslíka z atmosféry do krvi v pľúcach,
2. nezmenená „schopnosť krvi“ (kapacita hemoglobínu) pre prenos kyslíka,
3. nerušený transport kyslíka nadviazaného na hemoglobín z pľúc do tkanív,
4. optimálna regionálna distribúcia dodávky kyslíka podľa aktivity a potrieb orgánov,
5. nehatená difúzia kyslíka z kapilár do buniek zabezpečená jeho optimálnym parciálnym tlakom,
6. úplné využitie kyslíka v bunkách.

Kyslíka je obvyčajne dostatok v našom okolí, vo vzduchu. Jeho transport z vdýchnutého vzduchu zabezpečujú červené krvinky, erytrocyty. V nich sa kyslík viaže na hemoglobín. Kyslík nadviazaný na hemoglobín sa transportuje do kapilárneho riečiska. Tu sa „odovzdáva tkanivám“. PO_2 v tkanivách, ako fyzikálna veličina, sa mení v závislosti od hustoty kapilár, od počtu „otvorených“ kapilár, od rýchlosti prietoku krvi v kapilárach a od metabolickej aktivity buniek. Distribúcia prietoku krvi v mikrocirkulácii je veľmi zložitým procesom,

pri ktorom sa zúčastňujú prekapilárne sfinktery, aktivita endotelu, leukocyty, trombocyty a viskozita krvi. Kľúčovým momentom pre pochopenie dejov prebiehajúcich pri hypoxii je preto dôkladné poznanie najprv fyziológie transportu kyslíka k tkanivám a potom patofyziológie jednotlivých mechanizmov. Podľa uplatnenia toho-ktorého mechanizmu možno rozlíšiť viacero typov hypoxie. Správnejšie by však bolo hovoriť nie o typoch, ale o mechanizmoch hypoxie, pretože tieto sa môžu navzájom kombinovať a podporovať (1).

Hypoxemická hypoxia

Prvou skupinou dejov zabezpečujúcich dostatočný prísun kyslíka k tkanivám sú procesy, ktoré vedú k jeho nadviazaniu na hemoglobín v krvi. Toto zabezpečuje kardiopulmonálny systém prostredníctvom ventilácie, perfúzie a difúzie dýchacích plynov v pľúcach. **Predpokladom je dostatočný parciálny tlak kyslíka vo vdychovanom vzduchu. Podiel kyslíka vo vdychovanom vzduchu dosahuje asi 21 %, v alveolárnom je to potom asi 14 %. Tlak vzduchu však závisí od nadmorskej výšky, a preto aj parciálny tlak kyslíka vo vzduchu s rastúcou nadmorskou výškou klesá.** Na hladine mora dosahuje asi 150 mmHg (19 kPa), kým vo výške 4 000 m je to asi 90 mmHg (asi 12 kPa) a vo výške 8 km len asi 32 mmHg (4 kPa). Akútna kompenzácia nízkeho parciálneho kyslíka vo vdychovanom vzduchu nie je možná zlepšením ventilácie (táto môže mierne zvýšiť podiel kyslíka v alveolárnom vzduchu, čo má však len malý vplyv na jeho parciálny tlak), rovnako ako nie je možné zlepšiť difúziu kyslíka naprieč alveolokapilárnou membránou, ako ani nasýtenie hemoglobínu kyslíkom, pretože tieto mechanizmy sú už pri fyziologických podmienkach saturované. Jedinou možnosťou pre organizmus ako aspoň čiastočne zabrániť tkanivovej hypoxii v takejto situácii je zlepšenie kinetiky cirkulácie. To kladie zvýšené nároky na kardiovaskulárny systém a môže viesť k precipitácii príznakov kardiovaskulárneho ochorenia

Z ¹Ústavu patologickej fyziológie Lekárskej fakulty UK v Bratislave, ²Oddelenia klinickej patofyziológie Lekárskej fakulty UK v Bratislave a ³NÚSCH, a.s. v Bratislave, Slovenská republika

Do redakcie prišlo dňa 7. augusta 2014; prijaté dňa 28. augusta 2014

Adresa pre korešpondenciu: MUDr. Mgr. Ľudovít Paulis, PhD, Ústav patologickej fyziológie LFUK, Sasinkova 4, 813 72 Bratislava, e-mail: ludovit.paulis@fmed.uniba.sk

pri pobyte vo vyššej nadmorskej výške alebo napríklad pri lete lietadlom (tu je kabína tlakovaná na tlak zodpovedajúci maximálne výške 2 400 m, obvykle však pod 1 800 m). U ľudí so závažným kardiovaskulárnym ochorením je však potrebné myslieť na to, že ich kompenzačné mechanizmy nemusia byť dostatočné na vyrovnanie sa s týmto tlakovým rozdielom a môžu sa u nich objaviť príznaky hypoxie, najmä anginózneho charakteru (1).

Dejom, ktorý zabezpečuje prenos vdychovaného vzduchu a teda kyslíka do alveol, je ventilácia. Ventilácia zahŕňa mechaniku inšpiria a prívod atmosférického vzduchu do alveol a mechaniku expíria s vydychnutím vzduchu z pľúc, ktorý je ochudobnený o kyslík a obohatený o oxid uhličitý. Keďže väzbová krivka pre kyslík má sigmoidálny charakter, nedokáže zvýšenie ventilácie zlepšiť saturáciu krvi kyslíkom. Rovnako, pri poklese ventilácie, po určitú hranicu sú zmeny parciálneho tlaku kyslíka v krvi len minimálne a nedochádza k zníženej saturácii. **Pri nízkych arteriálnych PO_2 je preto zriedka na príčine pokles ventilácie.** Opačná je situácia v prípade oxidu uhličitého. Tento sa nachádza vo vonkajšom vzduchu v minimálnej koncentrácii a jeho väzbová krivka má takmer lineárny charakter. Preto parciálne tlaky oxidu uhličitého v arteriálnej krvi sú nepriamo úmerné miere ventilácie. $PaCO_2$ je aj primárnym spätnoväzobným signálom pre riadenie dýchania. V prípade dlhodobo zvýšených hladín $PaCO_2$ sa však dychové centrum stáva k týmto podnetom necitlivým. V tejto situácii sa stimulom dýchania stávajú parciálne arteriálne tlaky kyslíka. To vytvára nebezpečenstvo depresie dychového centra pri dýchaní vzduchu so zvýšeným podielom kyslíka u pacientov s chronickým ochorením pľúc (najmä chronickej bronchopulmonálnej choroby).

Výmena dýchacích plynov v organizme závisí od difúzie kyslíka z alveol do krvi a potom aj z krvi do tkanív. Touto cestou sa odstraňuje oxid uhličitý v opačnom smere. Výmena dýchacích plynov ďalej závisí od integrity, hrúbky a veľkosti membrány, cez ktorú sa výmena uskutočňuje. Ďalej závisí od gradientu plynov a ich solubility na oboch stranách membrány, od afinity hemoglobínu ku kyslíku. Plocha výmennej membrány býva znížená pri reštrikčných ochoreniach pľúc. Hrúbka membrány narastá (a schopnosť difúzie klesá) jednak pri prítomnosti fibrotického tkaniva v interstíciu (zápaly pľúc, fibrotizujúca alveolitída, intersticiálna pľúcna fibróza...) alebo v prítomnosti tekutiny (intersticiálny až alveolárny pľúcny edém). K druhej uvedenej príčine môže viesť pľúcna kongescia, ktorá môže sprevádzať kardiovaskulárne ochorenia vrátane zlyhania srdca. **Narušenie difúzie v pľúcach primárne vedie k narušeniu PaO_2 , kým $PaCO_2$ (pretože CO_2 difunduje omnoho rýchlejšie a jednoduchšie) je na poruchy difúzie omnoho menej citlivé.**

Ventilácia pľúc musí byť spojená s perfúziou pľúc, ktorá umožňuje prísun ešte neokysličenej krvi a následný transport

kyslíka krvou do systémového obehu. Perfúzia závisí od čerpacej schopnosti srdca, od stavu ciev v pľúcnom riečisku a od tlakových pomerov. Schopnosť a možnosť srdca udržať primerané tlakové pomery krvi v cievnom riečisku a prečerpávať taký objem krvi, ktorý zabezpečí potrebný prívod kyslíka do buniek, je v celom tomto procese rozhodujúcou skutočnosťou. Pri zníženej dodávke kyslíka do tkanív má nedostatočný prívod kyslíka aj srdcový sval, čo zhoršuje jeho výkon a kontraktilnú schopnosť. Vzniká takto bludný kruh – znížená dodávka kyslíka zníži výkon srdca, ktorý ďalej zhorší čerpaciu schopnosť srdca, a to má opäť za následok ďalšie zníženie dodávky kyslíka. **Pokles celkovej perfúzie pľúc sa prejaví recipročne na parciálnych arteriálnych tlakoch tak O_2 , ako aj CO_2 .**

Veľmi dôležitým faktorom na zabezpečenie saturácie krvi kyslíkom však je aj súhra ventilácie a perfúzie: ventilačno-perfúzna rovnováha. V pľúcnom riečisku (na rozdiel od systémového riečiska) hypoxia spôsobuje vazokonstrikciu. Tento mechanizmus zabezpečuje, že najlepšie perfundované sú alveoly, ktoré sú aj najlepšie ventilované a naopak. Táto regulácia má zároveň aj významné klinické implikácie. Hypoxiou sa zvyšuje odpor v pľúcnom cievnom riečisku. Ak hypoxia v pľúcnom riečisku trvá dlho, jej dôsledky sa prejavujú zmenou funkcie pravej komory a zvýšením tlaku v pľúcnom riečisku. Podanie vzduchu so zvýšeným pomerom kyslíka (O_2 flaša) za takýchto podmienok zníži afterload pre pravú komoru a preload pre ľavú komoru a zníži tak záťaž pre myokard postihnutý napríklad infarktom. Na druhej strane, vysoký parciálny tlak kyslíka značne urýchľuje jeho difúziu a spotrebovanie z alveol, čo môže viesť k vzniku atelektáz (2). Ak atelektáza zostáva perfundovaná, vzniká funkčný shunt pľúcny riečiskom (krv preteká okolo prázdneho alveolu a nedostáva sa tak do kontaktu s kyslíkom). Podobná situácia môže nastať aj pri systémovej vazodilatačnej liečbe so selektivitou pre pľúcnu cirkuláciu (napríklad medikácie pre liečbu pľúcnej hypertenzie: analógy prostacyklínu, inhibítory fosfodiesterázy, antagonisti endotelínových receptorov, prípadne aj NO donory). Vznik ventilačno-perfúznej nerovnováhy ovplyvní predovšetkým PaO_2 , kým $PaCO_2$ v menšej miere. Liečba kyslíkom alebo pľúcny vazodilatátormi zníži záťaž myokardu, môže však spôsobiť, respektíve prehĺbiť hypoxiu v dôsledku ventilačno-perfúznej nerovnováhy (2).

Napokon k hypoxii môže dochádzať pri štruktúrnych pravo-ľavých shuntoch, v dôsledku vrodených alebo vzniknutých anomálií.

V prípade zníženej koncentrácie kyslíka vo vdychovanom vzduchu, porúch ventilácie, difúzie, perfúzie alebo vzniku funkčných alebo štruktúrnych skratov zisťujeme globálne zníženú saturáciu, znížený PaO_2 (s alebo bez nárastu $PaCO_2$) v arteriálnej krvi. Tento stav nazývame hypoxémiou a s ním súvisiacu hypoxiu hypoxemickou (alebo aj arteriálnou hypoxiou).

Anemická hypoxia

Kyslík je v krvi transportovaný najmä viazaný na hemoglobín. Väzbová krivka má sigmoidálny charakter, s platô zhruba od PaO_2 7 kPa. Pri vyšších parciálnych tlakoch sa už saturácia transportu kyslíka krvou nedokáže zvýšiť. Túto krivku posúva dolava (t. j. uľahčuje saturáciu) vyššie pH a naopak doprava ju posúva (uľahčuje desaturáciu) vyšší $PaCO_2$, vyššia teplota alebo koncentrácia 2,3-bisfosfoglycerátu a *vice versa*. Tým sa uľahčí saturácia v pľúcach a desaturácia v tkanivách. **Z tejto skutočnosti ale vyplýva aj to, že prehnaná korekcia acidobázickej rovnováhy (metabolickej acidózy) môže viesť síce k zlepšeniu saturácie, ale tkanivová hypoxia sa môže paradoxne prehĺbiť.**

Miera saturácie krvi kyslíkom (v percentuálnom vyjadrení) však neznamená skutočné množstvo transportovaného kyslíka. To závisí vo významnej miere od dostupného množstva hemoglobínu. Pri tej istej saturácii (napríklad 98 %) zvýšenie koncentrácie hemoglobínu zo 100 g/l na 150 g/l zvýši množstvo transportovaného kyslíka tak isto o 33 %, zhruba z 6 mM na 9 mM. Saturáciu je preto potrebné hodnotiť vždy v kontexte údajov o celkovej hladine hemoglobínu. V tomto kontexte si treba uvedomiť, že cyanóza znamená vyššiu hladinu (50 g/l) deoxygenovaného hemoglobínu. Táto situácia môže zodpovedať napríklad 50 % saturácii pri celkovom hemoglobíne 100 g/l, ale aj 67 % saturácii pri hemoglobíne 150 g/l, respektíve len 38 % saturácii pri hemoglobíne 80 g/l. Klinická závažnosť cyanózy v zmysle znaku hypoxémie preto závisí od hladiny hemoglobínu: čím je hladina hemoglobínu nižšia, tým je klinická závažnosť cyanózy vyššia.

Na prípadný vznik hypoxie má teda vplyv aj hladina hemoglobínu. Jej zvýšenie zároveň predstavuje efektívny nástroj dlhodobej kompenzácie hypoxie a môže sa objaviť pri dlhodobejšom pobyte vo vysokých nadmorských výškach, chronickom pľúcnom alebo kardiálnom ochorení ako poruchy ventilácie, difúzie, či srdcové zlyhanie. Sprostredkujúcim faktorom tejto kompenzácie je vyplavovanie erytropetínu z obličky stimulované hypoxiou, ktoré zvyšuje počet cirkulujúcich erytrocytov. Maladaptívnu stránku tejto kompenzácie predstavuje najmä skutočnosť, že reologické vlastnosti krvi sa pri vysokých počtoch erytrocytov zhoršujú (3).

Nízka hladina hemoglobínu znižuje rezervnú transportnú kapacitu pre kyslík a môže tak precipitovať, prípadne vyvolať vznik hypoxie. Ako kompenzačný mechanizmus v tom prípade prichádza do úvahy hyperkinetická cirkulácia (hyperventilácia, tachykardia, palpitácie), ktorá patrí do obrazu anemického syndrómu spolu so symptómami hypoxie (anginózne bolesti, synkopy, únava) a samotnej anémie (bledosť).

Okrem anémie môže ešte transportnú kapacitu pre kyslík narušiť aj zmena hemoglobínu, napríklad prakticky ireverzibilnou väzbou CO (s oveľa väčšou afinitou ako pre kyslík), čím vzniká methemoglobínémia.

V prípade zníženej transportnej kapacity pre kyslík v dôsledku nízkeho počtu červených krviniek, nízkej koncentrácie hemoglobínu alebo vyššej koncentrácie hemoglobínu s nižšou väzbovou kapacitou môže byť globálne nízky PO_2 v arteriálnej krvi aj napriek dostatočnej saturácii. Hypoxiu súvisiacu s týmto stavom nazývame anemickou hypoxiou (1).

Ischemická hypoxia

Hypoxia však môže nastať aj v prípade, keď transportná kapacita pre kyslík je dostatočná a správna je aj saturácia krvi kyslíkom. Najčastejšou príčinou je nedostatočný (nezodpovedajúci aktuálnym metabolickým požiadavkám tkanív) prísun krvi do tkanív, alebo príliš pomalý tok krvi tkanivami, ktorý vedie k desaturácii kapilárnej krvi. V takom prípade hovoríme o ischemickej (alebo hypocirkulačnej), prípadne stagnačnej hypoxii.

Ischemická hypoxia môže byť globálna alebo lokálna. Globálnu ischemickú hypoxiu spôsobujú nekompenzované cirkulačné poruchy alebo zvýšené cirkulačné požiadavky a v konečnej forme je ekvivalentom šokového stavu. Nekorigované/nekompensované srdcové zlyhanie (akútne alebo exacerbácia chronického), prekážka v cirkulácii, generalizovaná vazodilatácia (anafylaktická reakcia, sepsa) alebo hypovolémia vedú najprv k hypoxii menej významných tkanív (v dôsledku centralizácie cirkulácie) a napokon všetkých tkanív vrátane CNS a myokardu.

Lokálnu hypoxiu zapríčiňuje nedostatočný prietok krvi v jednotlivých orgánoch. Najčastejšie v dôsledku obštrukcie prírodnej artérie pre daný orgán, ktorá sa však môže prejaviť najmä v podmienkach zvýšených metabolických požiadaviek. Ischémia však pre tkanivo nepredstavuje čistú hypoxiu. Ide o komplexnejšiu situáciu zahŕňajúcu jednak nedostatočný prísun kyslíka, ale aj glukózy a nedostatočný odsun produktov metabolismu, najmä CO_2 a laktátu. Komplex príčin vzniku lokálnej hypoxie a jej následkov sa označuje ako ischemické poškodenie, na ktoré môže nadväzovať ischemicko-reperfúzne poškodenie.

Konzumpčná hypoxia

Hypoxia môže vzniknúť pôsobením viacerých faktorov, ktoré sa týkajú dodávky kyslíka alebo požiadaviek buniek a tkanív. **Tkanivová hypoxia môže vzniknúť aj vtedy, ak sú veľmi vysoké požiadavky buniek na dodávku kyslíka, z dôvodov zvýšenia ich metabolickej aktivity.** Obvykle je tento typ hypoxie zahrnutý v ischemickej hypoxii. Na zdôraznenie tohto mechanizmu sme sa ho však rozhodli uviesť osobitne.

Pri niektorých chorobách je dodávka kyslíka normálna, ale nepostačuje mimoriadne zvýšeným požiadavkám. Vyskytuje sa

to vtedy, ak sa výrazne zvýšia metabolické procesy. Zvýšené požiadavky na dodávku kyslíka vznikajú pri fyzickej námahe, horúčke, úzkosti a pri strese. Zvýšené metabolické nároky sa spájajú aj s hypertyreózou, v dôsledku účinku tyroxínu (uncoupling tvorby ATP od oxidatívnej fosforylácie – zvýšená tvorba odpadovej energie, tepla). Lokálne zvýšené požiadavky na dodávku kyslíka sú pri hypertenzii, srdcových chybách alebo hypertrofii myokardu (2, 4).

Prietok krvi cez tkanivá určujú lokálne požiadavky na kyslík. V protiklade s pľúcnou cirkuláciou, v systémovej cirkulácii vyvoláva hypoxia (spolu s acidózou a hyperkapniou) vazodilatáciu, najmä prekapilárnych sfinkterov. Prietok krvi cez tkanivá tak závisí od ich aktivity. Metabolicky aktívne tkanivo „dostáva“ viac kyslíka, respektíve zapája mechanizmy, ktoré brzdia rozvoj tkanivovej hypoxie. Problémy vznikajú vtedy, ak táto požiadavka prekračuje schopnosti kardiovaskulárneho systému na ich uspokojenie, či už pre ich excesívny rozsah alebo pre redukovanú rezervnú kapacitu srdcovocievneho systému.

Dalšie typy hypoxie

Medzi ďalšie špecifické typy hypoxie patrí hypoxia daná dlhou difúznou dráhou a cytotoxická hypoxia. Hypoxia spôsobená dlhou hypoxickou dráhou je podložená limitovanou oblasťou, do ktorej dokáže kyslík voľne difundovať. Vzniká tak v miestach, kde dochádza k nedostatočnej hustote kapilár v pomere k metabolickým požiadavkám. Najčastejším príkladom je oblasť nádorového rastu, pokiaľ nie je sprevádzaná angiogenezou. Do istej miery sa ale uplatňuje aj na zhoršovanie ischemie pri hypertrofickom myokarde bez novotvorby kapilár. Cytotoxická hypoxia je podmienená nedostatočnou utilizáciou kyslíka v tkanivách, napríklad v dôsledku inhibície cytochrómoxidázy vplyvom HCN.

Následky hypoxie

Všetky tkanivá v ľudskom organizme potrebujú trvalý prísun kyslíka. Kyslík je potrebný pre produkciu ATP. ATP je vlastne zásobou energie pre deje, ktoré prebiehajú vnútri buniek. Pochopiteľne, že potreba kyslíka závisí od druhu tkaniva a od momentálnej aktivity tkaniva. Kostné tkanivo nepotrebuje takú vysokú a neprerušovanú dodávku kyslíka ako potrebuje mozog, nervové tkanivo.

Každú minútu potrebujú všetky bunky spolu, teda ľudský organizmus 250 ml kyslíka zo vzduchu. To je 15 litrov za hodinu a 360 litrov kyslíka za 24 hodín. Na produkciu ATP, teda na tvorbu energie sa spotrebuje 90 % z tohto objemu kyslíka. ATP ako donátor energie zabezpečuje stabilitu bunkových membrán a funkcie kontraktilných elementov. **Väčšina vytvoreného ATP sa spotrebuje práve na činnosť Na^+/K^+**

ATPázy a na udržanie stability vnútorného prostredia.

Avšak ani kontraktilný proces kostrových svalov, myokardu – srdcového svalu sa nemôže realizovať bez ATP. ATP sa tvorí v bunkových štruktúrach, v mitochondriách. Preto sú mitochondrie najväčším „spotrebovateľom“ kyslíka. Kyslík potrebuje organizmus aj pre ďalšie procesy, ako sú detoxikačné deje v pečeni a tvorba oxidu dusnatého (NO). Využitie kyslíka závisí aj od stavu buniek, od mitochondriálnych mechanizmov a metabolickej aktivity (5).

Dodávka kyslíka do organizmu je nepretržitý dej. Prerušenie tohto transportu kvôli absolútnemu nedostatku kyslíka v prostredí, alebo prerušenie transportu dýchacími orgánmi, prípadne prerušenie transportu pri zastavení cirkulácie krvi vyvolá stav, ktorý sa označuje ako klinická smrť. Zásoby kyslíka by mohli vydržať maximálne do 5 minút pri prerušení jeho dodávky. Úplné prerušenie transportu kyslíka do mozgu vyvolá za 7 sekúnd poruchu videnia, stratu zraku, v ďalšej sekunde stratu sluchu a v následnej sekunde sa dostaví úplná strata vedomia.

Bunkové deje sprevádzajúce hypoxiu

Hypoxia v bunkách má za následok zníženú tvorbu ATP v mitochondriách. Na začiatku to býva reverzibilný proces, ktorý môže byť do malej miery kompenzovaný na bunkovej úrovni. Najprv sa využijú malé zásoby O_2 viazané na myoglobín (v kostrovom svalu a myokarde). Pri pokračujúcom nedostatku kyslíka sa iniciuje anaeróbna glykolyza, produkcia energie z glykogénu. Preto sa zásoby glykogénu rýchlo znižujú, hromadí sa kyselina mliečna a intracelulárne pH sa znižuje. Ak je táto kompenzácia nedostatočná, nedôjde ku korekcii dodávky kyslíka a skromné zásoby energie v podobe kreatínfosfátu sa vyčerpajú, začne klesať koncentrácia ATP. **Zníženie obsahu ATP v bunke vedie k poruchám výmeny iónov cez bunkovú membránu, najmä v dôsledku poklesu aktivity Na^+/K^+ ATPázy.** Porušuje sa transmembránový potenciál s následným poškodením špecifických funkcií buniek, ako vedenie vzruchov, sila kontrakcie kardiomyocytov. **Na sodíkový transmembránový gradient je nadviazaná aj aktivita $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ výmenníka,** ktorý je kľúčový pre udržiavanie nízkych intracelulárnych hladín kalcia. **Hypoxia sa tak spája s preťažením buniek kalcium.** Intracelulárne kalcium väzbou na kalmodulín vytvára aktívny kalcium-kalmodulínový komplex zodpovedný za spustenie veľkého počtu intracelulárnych procesov ako zvýšená produkcia voľných kyslíkových radikálov. Tieto následne reagujú s proteínovými a fosfolipidovými štruktúrami bunkovej membrány a membrán bunkových organel. Peroxidy uvedených štruktúr ďalej poškodzujú bunku. Komplex kalcium-kalmodulín tiež aktivujú fosfolipázy, ktoré metabolizujú voľné mastné kyseliny v bunkovej membráne, prevažne kyselinu arachidónovú. Prostaglandíny, leukotriény a tromboxány ovplyvňujú tonus

ciev, agregáciu trombocytov, zvyšujú adhéziu neutrofilov a ich zhlukovanie, redukovávajú deformabilitu erytrocytov a zvyšujú cievnú permeabilitu. Pokles intracelulárneho pH z akumulácie laktátu poškodzuje štruktúru intracelulárnych proteínov, čím sa inhibuje aktivita enzýmov. **So zvyšovaním intracelulárnej koncentrácie sodíka sa zvyšuje intracelulárny objem vody a dochádza k intracelulárnemu edému.** Edému buniek napomáha akumulácia laktátu, adenosínu, kreatinínu a anorganického fosfátu. Priepustnosť membrán bunkových organel a samotnej bunky sa zvyšuje, čím sa extracelulárne dostávajú vyššie uvedené látky, ktoré majú intenzívny vazodilatačný účinok. Avšak ak edém buniek progreduje, dochádza ku kompresii kapilár a ďalšiemu obmedzovaniu prietoku krvi. Výsledkom všetkých uvedených porúch je potlačenie funkcie buniek a pri ireverzibilnom poškodení dôjde k ruptúre organel. Ruptúra intracelulárnych lyzozómov (uvolnenie hydroláz štiepiacich intracelulárny obsah) sa považuje za konečný krok k nekróze bunky. Uvoľnené enzýmy sa používajú ako indikátory nekrózy. **V hypoxickej bunke sa tiež znižuje proteosyntéza – tvorba bielkovinových molekúl.** Hypoxia v bunke aktivuje signálne dráhy, ktoré aktivujú mechanizmy adaptácie na hypoxiu. Súčasťou tejto aktivácie je transkripčný faktor HIF (*Hypoxia Inducible Factor*), ktorý aktivuje transkripciu viacerých génov. Výsledkom je tvorba proteínových molekúl, faktorov, ktoré stimulujú rast endotelu kapilár (VEGF – *Vascular Endothelial Growth Factor*) a erytropoetínu, ktorý stimuluje produkciu erytrocytov v kostnej dreni.

Následky hypoxie pre bunku závisia od jej závažnosti (vo vzťahu k metabolickej aktivite bunky) a dĺžky trvania. Zníženie metabolickej aktivity bunky môže pomôcť jej lepšiemu zvládnutiu hypoxie, čo sa v praxi využíva pri aplikácii hypotermie a kardioplegických roztokov pri kardiochirurgických operáciách (6).

Postupom času však hypoxické (ischemické) poškodenie dosiahne stupeň, keď je už ireverzibilné. V takomto štádiu ani obnovenie dodávky kyslíka nezlepší prežívanie buniek, ba naopak, môže viesť k zvýšenej nekróze. Tento ja sa nazýva ischemicko-reperfúznym poškodením, ktoré je podložené tzv. kyslíkovým a kalciovým paradoxom. Kyslíkový paradox (progredujúce poškodenie bunky po obnovení dodávky kyslíka) je spôsobený zvýšenou tvorbou voľných kyslíkových radikálov po zvýšení parciálneho tlaku kyslíka, ktorú bunka predtým vystavená hypoxii (a teda poklesu tvorby a aktivity antioxidantných enzýmov) nie je schopná zvládnuť. V dôsledku edému mitochondrií zároveň obnovenie dodávky O_2 už nedokáže obnoviť tvorbu ATP. V prípade kalciového paradoxu ide o narušenie rovnováhy intra-extracelulárneho kalcia utvorenej počas ischemie. Bunka s poškodenou membránou, zníženou aktivitou membránových transportérov a zvýšenou intracelulárnou koncentráciou kalcia sa nedokáže vyrovnáť s obnoveným prísunom extracelulárneho kalcia a preťaženie kalcium sa u nej výrazne prehlbi (7).

Klinické implikácie ischemicko-reperfúzneho poškodenia sú zrejmé najmä s dôkazmi podloženej klesajúcej efektivity reperfúzných stratégií s postupujúcim časom od vzniku ischemie. Ukazuje sa, že imperatívom riešenia ischemického poškodenia je čo najskoršia reperfúzia, ktorá by sa v prípade myokardu mala zabezpečiť do 12 (prípadne 24) hodín a v prípade CNS do 4,5 hodiny (7).

Orgánová hypoxia

Z vyššie opísaných bunkových mechanizmov je zrejmé, že citlivosť buniek na hypoxiu je rozdielna. Niektoré bunky (nervové tkanivo) prežívajú iba niekoľko minút, iné pomerne dlho (fibroblasty).

Snáď najcitlivejšie na hypoxiu sú neuróny CNS. Pri hypoxii dochádza k strate schopnosti generovať akčný potenciál, strate pokojového potenciálu, k ich edému až nekróze. V ich okolí sa zvyšuje permeabilita kapilár vedúca až k edému mozgu. **Hypoxia mozgu vyvoláva veľmi širokú škálu klinických symptómov. Môžu to byť poruchy správania, synkopy, poruchy koncentrácie, letargia, konfúzia a perцепčné poruchy.** Žiadny z týchto symptómov nie je špecifický pre hypoxiu, ale pri ich objavení sa musí o hypoxii uvažovať.

Ďalším špecifickým tkanivom je myokard. Ten má v porovnaní s inými tkanivami iba veľmi malú kapacitu na získavanie energie za anaeróbných podmienok. Postačuje iba na niekoľko minút. Zásoby glykogénu sa pri nedostatku kyslíka rýchlo a veľmi výrazne znížia. Anaeróbná glykolyza nemôže zabezpečiť požadovanú produkciu ATP. Najcitlivejším procesom na dodávku ATP je Na^+/K^+ -ATPáza. **V myokarde je jej aktivita dôležitá najmä v procese repolarizácie, keď nastolí pôvodnú rovnováhu elektrolytov korešpondujúcu s pokojovým membránovým potenciálom.** Prvé znaky ischemie myokardu sa preto prejavia práve počas repolarizácie. Repolarizáciu komôr na elektrokardiograme predstavuje úsek S-T. Preto v tejto časti krivky sa objavujú najvýraznejšie zmeny: negatívne vlny T a depresie ST segmentu (v prípade preťaženia s ischemiou) až elevácie segmentu ST s recipročnými depresiami (v prípade ireverzibilného poškodenia). S poruchou repolarizácie komôr súvisí aj mechanizmus vzniku komorových arytmií počas infarktu myokardu. Neúplná repolarizácia spôsobí, že sa kardiomyocyt nedostane naspäť do pokojového potenciálu. Pretrvávajúci zvýšený potenciál spôsobí, že aj malá excitácia alebo nestabilita vyvolá úplnú odpoveď akčného potenciálu. Vzniká následná depolarizácia, ktorá môže mať za následok extrasystolu, alebo môže vyvolať komorovú tachykardiu. Tento mechanizmus vzniku komorových tachykardií sa nazýva trigger mechanizmus a predstavuje najčastejší mechanizmus vzniku arytmií v súvislosti s akútnym infarktom myokardu a reperfúziou ischemického myokardu. Pri pokračujúcom nedostatku kyslíka vzniká ireverzibilné poškodenie myokardu a kardiomyocyty odumrú. S postupom času sú tieto odumreté

bunky nahradené reparatívnym fibrotickým tkanivom. Tvorba týchto jaziev a remodelácia myokardu zase podporuje vznik tachykardií na princípe krúživého vzruchu, re-entry. Tento mechanizmus je najčastejším mechanizmom vzniku arytmií už po prekonanom infarkte myokardu. Postihnutie a odumretie buniek prevodového systému komôr potom môže viesť k najrôznejším typom bloká, najčastejšie AV bloká a vnútrokomorových bloká.

Aj obličkové tkanivo je citlivé na dodávku kyslíka. Táto môže byť kompromitovaná pri cirkulačnom zlyhaní (šoková oblička) alebo stenózach jednej, alebo oboch obličkových artérií či brušnej aorty. Ischemické obličkové poškodenie zodpovedá až za 15 % koncových stavov obličkového ochorenia. Oblička zároveň môže uplatniť viaceré kompenzačné mechanizmy, ktoré majú vplyv na celý organizmus. Hypoxia a uvoľňovanie HIF v obličke je stimulátorom uvoľňovania erytropoetínu, ktorý stimuluje tvorbu a uvoľňovanie červených krvných elementov. Ischémia obličky zároveň podporuje uvoľňovanie renínu, ktorý by cez mechanizmus zvýšenia krvného tlaku mohol obnoviť prietok krvi obličkou. Pri pretrvávajúcej hypoxii (a v oveľa výraznejšej miere v prípade ischémie obličky) dochádza k odumieraniu obličkového parenchýmu. Metabolicky aktívnejšie a teda na hypoxiu citlivé sú najmä tubulárne bunky, ktoré zabezpečujú aktívny transport elektrolytov. Ich odumretím (tubulárna nekróza) dochádza jednak k absencii úpravy primárneho moču, no môže dôjsť aj k upchatiu obličkových tubulov (najmä v podmienkach ischémie, keď je zároveň redukovaná glomerulová filtrácia) (7).

Do pečene sa privádza krv z arteriálneho systému, ale aj z portálnej veny. Pritekajúca krv cez portálnu venu má nízky obsah kyslíka. **Po zmiešaní s arteriálnou krvou dostávajú hepatálne bunky iba základné množstvo kyslíka. Arteriálna hypoxia má preto výrazný vplyv na hepatocyty, ktoré sú mimoriadne vnímavé na nedostatok kyslíka.**

Hypoxiou navodená vazokonstrikcia v pľúcnej cirkulácii zvyšuje odpor pre prúdenie krvi cez pľúcne riečisko. Dlhohrvajúca i miernejšia hypoxia v pľúcnom riečisku môže byť základom pre **vývin pľúcnej hypertenzie s preťažením pravej komory.**

Kompenzačné mechanizmy

Dôležité je, či hypoxia trvá iba krátko, alebo či ide o chronickú hypoxiu. **Pri chronickej hypoxii sa aktivujú kompenzačné mechanizmy, ktoré sú do istej miery užitočné.** Základným kompenzačným mechanizmom tkanivovej hypoxie je už spomínaná **hypoxiou navodená (priamo a nepriamo) vazodilatácia.** Tento kompenzačný mechanizmus má však len lokálny dosah: vyžiada si zlepšenie prekrvenia pre hypoxické tkanivo.

V ľudskom organizme sa nachádzajú aj špecifické bunky, ktoré monitorujú hypoxiu. Takéto bunky sú sústredené do

špecifických útvarov, ako sú glomus caroticum, glomus aorticum a niektoré bunky v odporových cievach. Bunky týchto útvarov špecificky reagujú na hypoxiu. **Signalizácia do dychových centier v predĺženej mieche zvýši respiračné úsilie dýchacieho systému ako celku.** Dýchacie centrum však primárne reaguje na hladiny CO_2 a až pri výrazne nízkych hladinách O_2 (alebo u pacientov s chronickou hyperkapniou) odpovedá na hladiny O_2 . Navyše hyperventilácia má len malú možnosť hypoxiu kompenzovať. Aktivácia sympatického nervového systému však zvyšuje kinetiku cirkulácie. To dokáže do značnej miery kompenzovať zníženú saturáciu/transportnú kapacitu pre kyslík, prípadne zvýšenú požiadavku tkanív na kyslík. Hypoxia tiež stimuluje obličky k produkcii erytropoetínu. Jeho účinkom sa vyplavia z kostnej drene erytrocyty a stimuluje sa erytropoéza. Pravidelne vzniká zvýšená erytropoéza pri chronickej hypoxémii a tkanivovej hypoxii u pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc a u pacientov s vrodenými chybami srdca.

Príznaky a znaky hypoxie

Príznaky a znaky hypoxie môžu byť jej priamymi dôsledkami alebo môžu sprevádzať aktivované kompenzačné mechanizmy, prípadne dokumentovať príčiny hypoxie. **Hypoxia sa najčastejšie prejavuje kompenzačnými mechanizmami:**

1. Hyperkinetickou cirkuláciou: zvýšením srdcového minútového objemu (tachykardia, palpitácie, funkčný systolický šelest),
2. Zvýšením pľúcnej ventilácie (hyperventilácia, dyspnoe),
3. Zvýšením počtu erytrocytov a koncentrácie hemoglobínu (dlhohrvajúca hypoxemická hypoxia),

znakmi súvisiacimi s jej príčinou:

4. Bledosťou kože a slizníc (pri anémii alebo ischémii),
5. Cyanózou,
6. Znížením teploty kože (pri ischémii),

a priamymi dôsledkami hypoxie:

7. Intenzívnou bolesťou (lokálna hypocirkulačná hypoxia)
8. Zvýšenou únavou, zníženou fyzickou výkonnosťou, slabosťou (globálna hypoxia)
9. Poruchami funkcie konkrétnych orgánov (poruchy CNS, arytmie, srdcové zlyhanie, obličkové zlyhanie, insuficiencia pečene).

Z týchto symptómov sme sa doposiaľ podrobnejšie nevenovali týmto:

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 aerobnú 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. Dýchavica (dyspnoe) zahŕňa niekoľko kvalitatívne odlišných pocitov, ktoré pravdepodobne vychádzajú z rôznych patofyziologických mechanizmov. Dyspnoe je často prítomné v podmienkach, pri ktorých je zintenzívnené dýchanie alebo respiračný systém je vystavený námahe. Tieto situácie sú sprevádzané pocitmi nedostatku vzduchu alebo zvýšeného dychového úsilia. Intenzitu dýchavice môže modifikovať vzťah medzi CNS a aferentnou spätnou väzbou pochádzajúcou z rôznych receptorov respiračného systému. Každý jedinec pozná pocit svalového úsilia pri behu alebo pri extrémnej námahe. Oxid uhličitý zhoršuje dyspnoe, keď sa rýchlo zvýši jeho obsah. Pri chronických ochoreniach pľúc s hyperkapniou sa pacienti v pokoji na dýchavicu nestážujú. Podobne niektorí hypoxickí pacienti neudávajú dyspnoe, kým veľa pacientov s dyspnoe nemá hypoxémiu.

Často sa hypoxia tkaniva prejavuje bolesťou. Keď poklesne perfúzia tkaniva, zníži sa nielen prívod kyslíka, ale aj odvoz metabolitov z tohto tkaniva. Pri hypoxii sa v tkanive hromadia metabolity, ktoré stimulujú nervové zakončenia a sú príčinou vzniku bolesti pri hypoxii ako je napríklad angína pectoris, claudicatio intermitens alebo bolesť brucha pri mezenterálnom infarkte (5).

Neadekvátna dodávka O_2 do organizmu je najdôležitejší faktor limitujúci fyzickú aktivitu. Fyzická aktivita závisí od oxidácie cukrov a tukov, pričom sa generuje ATP dôležitý pre kontrakciu svalov. So zvyšovaním fyzickej aktivity koncentrácia intramuskulárneho kreatinfosfátu sa znižuje a koncentrácia ADP, AMP a anorganického fosfátu sa zvyšuje. Zvyšovanie koncentrácie intracelulárneho laktátu a znižovanie intracelulárnej koncentrácie kálie sú zodpovedné za značný pokles pH vo svaloch, pod 6,5. Schopnosť nepretržitej aktivity závisí od koncentrácie glykogénu vo svaloch. Tuky reprezentujú značnú zásobu potenciálnej energie, avšak rýchlosť oxidácie tuku je limitovaná približne na jednu tretinu rýchlosti oxidácie glykogénu. Napriek maximálnej oxidácii tuku, schopnosť udržiavať fyzický výkon, závisí od oxidácie glykogénu, ktorý sa môže spotrebovať a toto vedie k svalovej slabosti. Limity fyzickej aktivity nie sú len dôsledkom zníženej dodávky kyslíka do kostrových svalov. Vysvetlenie, prečo dochádza k prerušeniu fyzickej aktivity pacientov s ochoreniami srdca a pľúc je komplexnejšie. Pacienti so srdcovým zlyháváním majú atrofiu svalových vlákien a zníženú aktivitu aeróbných enzýmov. Zníženie aktivity citrát-syntetázy vo svaloch dolných končatín súvisí so zvyšovaním koncentrácie laktátu v krvi vena femoralis počas aktivity, čo poukazuje na skutočnosť, že produkcia laktátu závisí od redukcie oxidatívnej fosforylácie. Pacienti so srdcovými ochoreniami majú zvýšenú ventiláciu počas fyzickej záťaže, ktorá tesne koreluje s funkciou srdca. Oslabené svalstvo s redukovanou aeróbnou metabolickou kapacitou

vedú k zvýšenému pociťovaniu úsilia spojeného so zvýšenou ventiláciou a redukovanou ventilačnou kapacitou.

Z klinických a laboratórnych vyšetrení sú pre diagnózu dôležité hodnoty krvných plynov v arteriálnej krvi (vrátane nepriameho stanovenia na základe kontinuálneho sledovania saturácie hemoglobínu kyslíkom pulznou oximetriou) a hodnoty červeného krvného obrazu. Ďalej sú to frekvencia pulzu, krvný tlak, klaudikačný index (vzdialenosť, ktorú pacient s ischémiou dolných končatín prejde do momentu nástupu klaudikačnej bolesti), a záťažové elektrokardiografické vyšetrenie. V prípade katetrizácie pravého srdca možno zisťovať priemerné hodnoty PO_2 na konci kapilár.

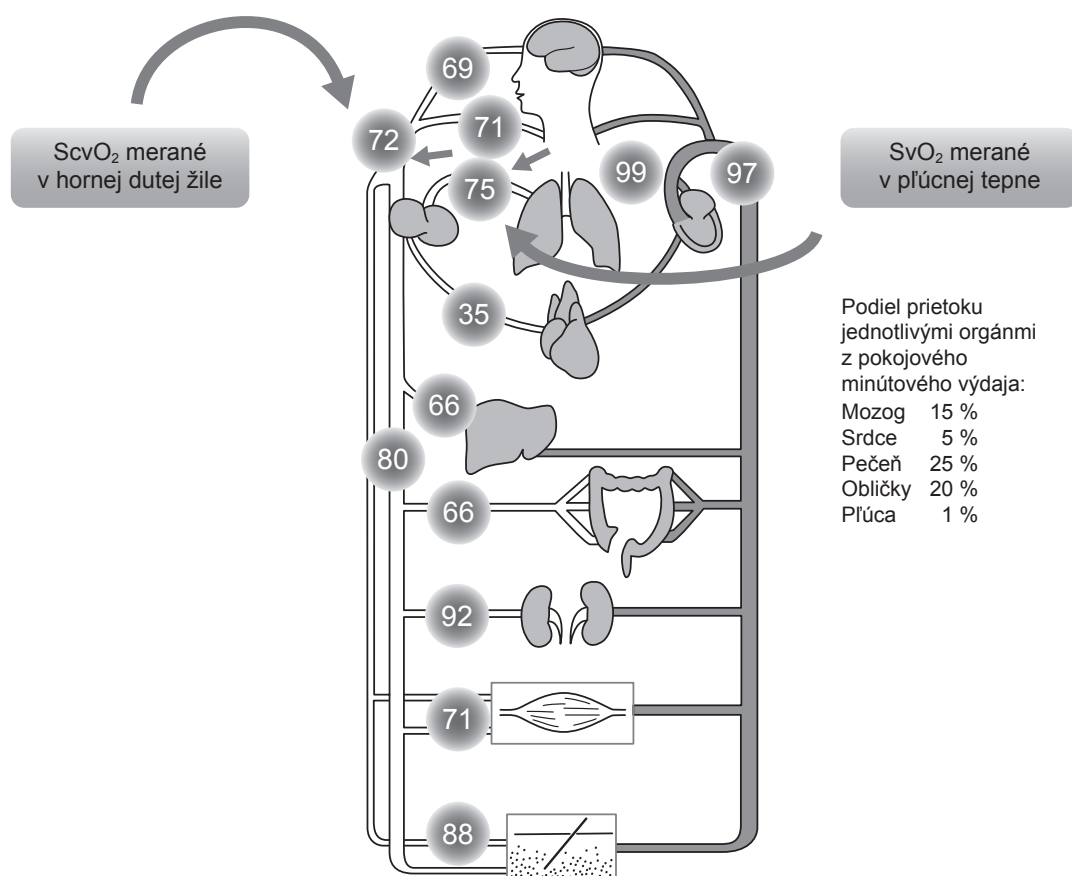
Zistenie progresívnej generalizovanej hypoxie je v začiatkových fázach ťažké, pretože klinické príznaky sú často nespecifické. Zahŕňajú porušenie mentálnych funkcií, dýchavicu, cyanózu, tachypnoe, arytmiu a kómu. Hyperventilácia kvôli stimulácii karotických chemoreceptorov je významná až keď PaO_2 klesne pod 5,3 kPa. Periférna vazodilatácia s následnou systémovou hypotenziou a prípadnou kómou vzniká až pri poklese pod 4 kPa. Centrálna cyanóza je stav, pri ktorom je koncentrácia redukovaného hemoglobínu 50 g/l krvi. Avšak často chýba u hypoxemických pacientov s anémiou a je bežne prítomná pri polycytémii.

Z klinickej praxe

Hodnotenie saturácie zmiešanej venózne krvi kyslíkom (SvO_2) v manažmente chorých s ťažkým/akútnym srdcovým zlyháváním.

Analýza obsahu kyslíka v krvi je základným nástrojom pri hodnotení funkcie kardiorespiračného stavu. Poskytuje pohľad na efektivitu výmeny plynov na úrovni alveolov, acidobázickú rovnováhu, spotrebu kyslíka a súčasne adekvátnosť srdcového výdaja. Obsah kyslíka v arteriálnej krvi je determinovaný koncentráciou hemoglobínu, jeho saturáciou kyslíkom (SaO_2), väzbovou kapacitou hemoglobínu pre kyslík, parciálnym tlakom kyslíka (PaO_2) a solubilitou O_2 v plazme. Analýza arteriálnej krvi odráža nielen adekvátnosť pľúcnych funkcií, ale tiež zapojenie kompenzačných mechanizmov a aj akútnosť týchto zmien. Pri normálnych podmienkach sa spotrebuje iba 25 % z dodaného množstva kyslíka. Hypoxemická respiračná insuficiencia je charakterizovaná (ak nie je prítomný pravo-lavý skrat a pri dýchaní bežného izbového vzduchu) parciálnym tlakom kyslíka v arteriálnej krvi menej ako 8 kPa (60 mmHg). Hyperkapnické respiračné zlyhávanie je prítomné, ak je súčasne parciálny tlak CO_2 väčší ako 6,7 kPa (50 mmHg).

Znížený obsah kyslíka v krvi, ktorá prichádza do srdca je indikátorom tkanivovej hypoxie najmä v situáciách, ak je súčasne zvýšená koncentrácia laktátu. Zmiešaná venózna saturácia (SvO_2) vyjadruje percento hemoglobínu, na ktorý je nadviazaný kyslík v krvi, ktorá sa vrátila do pravej časti



Obrázok 1 Schéma obehu s vyznačenými normálnymi saturáciami kyslíka vo venóznej krvi

Figure 1 Schematic circulation with normal oxygen saturation in venous blood

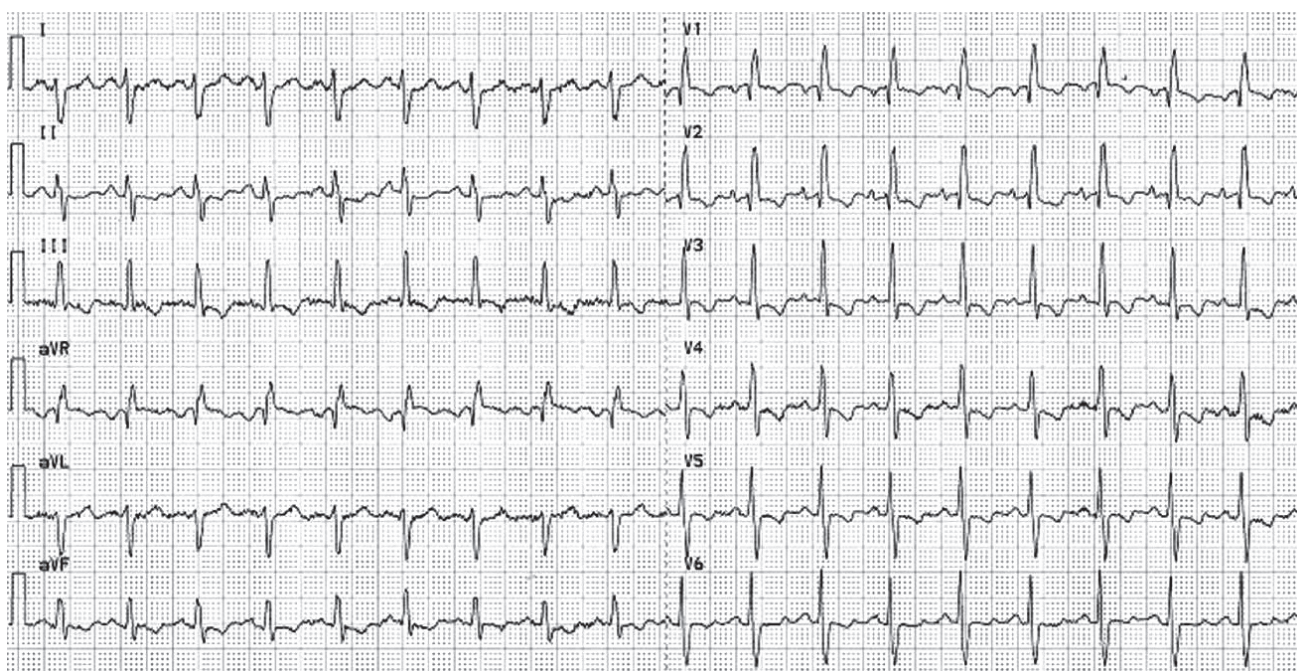
srdca. Odráža teda kyslík ponechaný tkanivami po tom, ako si „vzali“ toľko, čo potrebujú. Zvýšenie extrakcie O₂ je spôsob, ktorým tkanivá naplňajú svoje potreby v situáciách, kedy je dodávka O₂ menšia ako je potrebné.

Vzorky SvO₂ sa odoberajú z katétra zavedeného do pľúcnice. Krv v pľuční tvorí zmes všetkej pritekajúcej krvi tak z hornej dutej žily, ako aj dolnej a koronárneho sínusu. Vzhľadom na to, že zavedenie katétra do pľúcnice je náročné, ako náhradný paramenter sa používa krv odobratá z hornej dutej žily cez centrálny venózný katéter (ScvO₂), s vedomím že reprezentuje oxygenáciu tkanív hornej časti tela a mozgu (**obrázok 1**). SvO₂ poskytuje informáciu o tom, či sú srdcový výdaj a dodávka kyslíka primerané potrebám organizmu. V klinickej praxi najmä u nestabilných pacientov je veľmi užitočné ich meranie pred a po liečebnej intervencii na vyhodnotenie jej účinku. Normálna SvO₂ je 60 – 80 %, a normálna ScvO₂ je viac ako 75 %.

Pre správnu interpretáciu zmien (SvO₂ alebo ScvO₂) v kontexte určitej choroby je potrebné poznať kompenzačné mechanizmy zníženej oxygenácie tkanív. Prvým kompen-

začným mechanizmom je zvýšenie srdcového výdaja (CO). Ak k nemu nedochádza alebo je jeho zvýšenie neprimerané, zvyšuje sa extrakcia kyslíka tkanivami. Ak nie je dostatočný ani tento mechanizmus, nastupuje anaeróbny metabolizmus, čo sa prejaví zvýšeným vyplavovaním laktátu a rozvojom metabolickej acidózy. Ak je SvO₂ znížené, znamená to, že tkanivá extrahujú z krvi väčšie množstvo kyslíka ako je normálne. Čiže pokles SvO₂ signalizuje stav, kedy CO nie je adekvátny k požiadavkám tkanív na dodávku kyslíka. Naopak, zvýšenie SvO₂ poukazuje na zlepšovanie cirkulačných pomerov. Existujú však situácie, kedy je SvO₂ normálne alebo sa zvyšuje napriek prítomnosti laktátovej acidózy, čo je nezvratný príznak toho, že tkanivá nedokážu O₂ extrahovať, ako napríklad pri septickom šoku alebo otrave kyanidom. Pre správnu interpretáciu SvO₂ a následné hodnotenie funkcie srdca ako pumpy treba posúdiť aj pľúcne funkcie, koncentráciu hemoglobínu, vylúčiť skratovú poruchu a prítomnosť sepsy či inej okolnosti spôsobujúcej poruchu extrakcie kyslíka tkanivami.

Existujú štyri základné príčiny poklesu SvO₂, ktoré sa často kombinujú: 1. Srdcový výdaj nie je primeraný nárokom



Obrázok 2 EKG – sínusová tachykardia, kompletná blokáda pravého Tawarovho ramienka, naznačené P pulmonale

Figure 2 ECG – sinus tachycardia, complete right bundle branch block, P pulmonale indicated

tkanív na kyslík. 2. Hemoglobín je príliš nízky 3. Saturácia arteriálnej krvi kyslíkom je príliš nízka 4. Spotreba kyslíka je zvýšená bez adekvátneho zvýšenia jeho dodávky.

Monitorovanie SvO₂ v starostlivosti o pacientov s ťažkým akútnym srdcovým zlyhávaním podáva validnejšiu informáciu o výkonnosti srdca ako monitorovanie srdcového výdaja. CO poskytuje len kvantitatívnu informáciu o množstve prečerpanej krvi, neukazuje však, či toto množstvo zodpovedá potrebám pacienta. Pre niektorých chorých môže byť CO znížený pod normálne hodnoty primerané (plne rozvinuté kompenzačné mechanizmy pri chronických chorobách), a naopak aj normálny alebo dokonca zvýšený CO môže byť v niektorých situáciách nedostatočný. Normálne hodnoty SvO₂ súčasne s normálnymi hodnotami laktátu znamenajú, že srdcový výdaj je adekvátny.

Klinická situácia

66-ročná pacientka s dlhodobou anamnézou artériovej hypertenzie, s poruchou tolerancie glukózy, údajnej ischemickej choroby srdca a chronickej obštrukčnej choroby pľúc a so slabosťou horných aj dolných končatín, ktoré neurológ hodnotil ako axonodemyelinizačná polyneuropatia. Na hospitalizáciu sme ju prevzali pre pretrvávajúcu dýchavicu pri minimálnej námahe. V minulosti, aj teraz bola pacientka

hospitalizovaná v regionálnej nemocnici s obrazom pľúcneho edému s miernym ústupom ťažkostí pri diuretickej liečbe a pri podávaní kyslíka.

Pri prijatí bola pacientka cyanotická, tachypnoická. Pacientka bola obézna s BMI 36 a je schopná prejsť pre dýchavicu len niekoľko krokov. TK: 165/85 mmHg, akcia srdca bola pravidelná s frekvenciou 100/min. Pri fyzikálnom vyšetrení sa zistila zvýšená náplň jugulárnych žíl, tachykardia s S4 galopom, ako aj oslabené dýchanie bez vedľajších fenoménov, hepatomegália a ľahký opuch okolo členkov. Na EKG bola sínusová tachykardia, P pulmonale, kompletná blokáda pravého Tawarovho ramienka a ľavá predná fascikulárna blokáda (**obrázok 2**). Na RTG hrudníka bol obraz obojstranne zväčšeného srdca, centrálnej stázy, vysoko uloženej pravej bránice, bez pľúcnych infiltrátov (**obrázok 3**). Krvný obraz bol normálny s koncentráciou hemoglobínu 130 g/l. Rutinné biochemické vyšetrenie krvi ukázalo ľahké zvýšenie transamináz, znížené hladiny celkového cholesterolu, glykémia, ukazovatele renálnych funkcií aj ionogram boli v norme. Hladina NTproBNP bola výrazne zvýšená 4 236 pg/ml, hladiny hs troponínu T boli ľahko zvýšené. Echokardiograficky sme našli nedilatovanú ľahko hypertrofickú ľavú komoru s EF 55 %, dilatáciu ľavej predsene. Prietok cez suficientnú mitrálnu chlopuňu svedčil pre poruchu diastolickej funkcie I. typu, pomer E/E' bol 10. Pravá komora bola dilatovaná dysfunkčná s trikuspidálnou regurgitáciou II. stupňa. Odhadovaný systolický tlak v pľúc-



Obrázok 3 RTG hrudníka – ľahko dilatovaný tieň srdca (CTI 0,65), zvýšený stav pravej bránice, cefalizácia obehu

Figure 3 Chest X-ray – moderate dilated heart shadow (CTI 0,65), an elevated right diaphragm, cephalization of circulation

nici bol 100 mm Hg. Ostatné chlopne boli bez patologického nálezu, perikardiálna tekutina nebola prítomná. Vyšetrením arteriálnej krvi sme zistili normálne hodnoty pH; BE 2,8; pO_2 4,28 kPa; pCO_2 5,9 kPa; saturácia O_2 60 %, čo sme hodnotili ako významnú hypoxemickú respiračnú insuficienciu. Neinvazívne monitorovanie saturácie O_2 svedčalo pre kontinuálnu

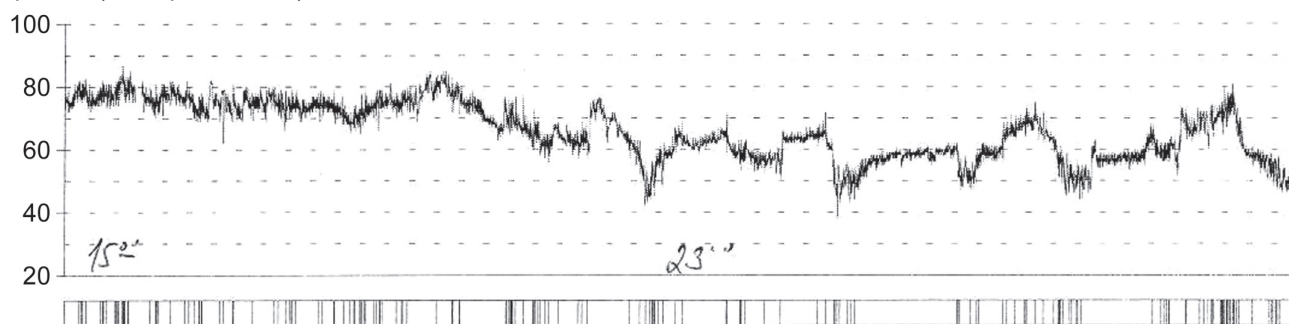
pokojuvú hyposaturáciu (80 %) s výraznými pokojovými nočnými desaturáciami (**obrázok 4**). Spirometria odhalila výrazne redukovanú vitálnu kapacitu (1,03l), pomer FEV1/FVC bol 0,95, čo poukazovalo na ťažkú reštrikčnú ventilačnú poruchu. Difúzna kapacita pľúc pre CO bola redukovaná. Katetrizáciou srdca sme dokázali ťažkú pľúcnu hypertenziu so stredným tlakom 59 mmHg, systolickým 90 mmHg a diastolickým 45 mmHg, tlak v zaklenní bol 20 mmHg. Tento nález sme hodnotili ako ťažkú postkapilárnu pľúcnu hypertenziu s výraznou prekapilárnou zložkou. Srdcový index bol 2,8 l/min/m², SvO₂ 38 %. Tento nález napriek normálnej kvantitatívnej hodnote srdcového výdaja (CO) svedčil pre jeho výraznú neadekvátnosť. Koronarografický nález bol normálny. Pulmoangiografia bola bez prejavov pľúcnej embólie, či chronickej tromboembolickej pľúcnej choroby. HRCT pľúc neodhalilo významné patologické zmeny, boli prítomné malé atelektázy v pravom dolnom pľúcnom laloku.

Stav pacientky sme hodnotili ako chronické srdcové zlyhávania na podklade diastolickej dysfunkcie ľavej komory v kombinácii s hypoxemickou respiračnou insuficienciou na podklade reštrikčnej ventilačnej poruchy a následnou pľúcnou hypertenziou a zlyháváním pravej komory. Na reštrikčnej ventilačnej poruche má výrazný podiel porucha mechaniky ventilácie. Z kardiologického hľadiska je indikovaná dôsledná kontrola tlaku krvi a opatrná diuretická liečba, z pneumologického dlhodobá domáca oxygenoterapia, dychová rehabilitácia, podrobné vyšetrenie v spánkovom laboratóriu a podľa neho neinvazívna podpora ventilácie v spánku.

Zhrnutie

Tkanivová hypoxia je stavom daným nerovnováhou medzi aktuálnou požiadavkou a dodávkou kyslíka v kon-

Graphic Summary
SpO₂ (10 % per division)



Obrázok 4 Záznam z neinvazívneho monitorovania saturácie O_2 . V celom zázname je saturácia kapilárnej krvi asi 80 %, v noci dochádza k niekoľkým epizódam výraznej desaturácie.

Figure 4 Record of non-invasive monitoring of O_2 saturation. In the whole record the saturation of capillary blood is about 80%, at night there are a significant episodes of desaturation.

krétnom tkanive. Následkom je narušenie tvorby ATP, porucha pokojového membránového potenciálu a narušenie základných, prípadne špecifických funkcií bunky. Zmeny sú spočiatku reverzibilné, pri pretrvávajúcej hypoxii však dôjde k preťaženiu bunky kalcium, opuchu organel a poruche selektívnej permeability membrán, čo aj v prípade obnovenia dodávky kyslíka povedie k bunkovej smrti. Na orgánovej úrovni sú následkom poruchy funkcie orgánov až ich zlyhanie.

Príčiny hypoxie môžu zahŕňať respiračné poruchy a pravo-ľavé skraty vedúce k nízkej saturácii hemoglobínu kyslíkom (hypoxemická hypoxia), nízku transportnú kapacitu krvi pre kyslík (anemická hypoxia) alebo nedostatočný prísun krvi k tkanivám (ischemická/hypocirkulačná/stagnačná hypoxia) s globálnym (porucha čerpadlovej funkcie srdca) alebo lokálnym (obštrukcia prírodnej artérie) rozsahom.

Literatúra

1. Hulín I et al. (eds.). Patofyziológia (7. vydanie). Bratislava: Slovak Academic Press; 2009:1280.
2. Leach RM, Treacher DF. Oxygen transport-2. Tissue hypoxia. *BMJ* 1998;317(7169):1370-1373.
3. Schmidt RF. *Memorix – fyziologie*. Praha: Scientia medica s.r.o.; 1993:303.
4. Silbernagl and Lang. *Atlas patofyziologie člověka*. Praha: Grada; 2001:40.
5. Société de Réanimation de Langue Française, Cosponsored by the American Thoracic Society and the European Society of Intensive Care Medicine. Tissue hypoxia: how to detect, how to correct, how to prevent? Third European Consensus Conference in Intensive Care Medicine. *J Crit Care* 1997;12(1):39-47.
6. Treacher DF, Leach RM. Oxygen transport-1. Basic principles. *BMJ* 1998;317(7168):1302-1306.
7. Wilkins R, Cross S, Megson I, Meredith D (eds). *Oxford handbook of medical sciences*. New York: Oxford University Press Inc.; 2006:950.