

Ю. Л. Журавков, А. А. Королева

ОСНОВНЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КИСЛОТНО-ОСНОВНОМ СОСТОЯНИИ

Кафедра военно-полевой терапии ВМедФ в УО «БГМУ»

Без знания основных положений кислотно-основного состояния сегодня невозможна адекватная терапия любого тяжелого пациента. В этой статье обсуждается физиология и патофизиология кислотно-основного состояния, а также предлагается системный подход к интерпретации результатов анализа газов крови.

Ключевые слова: кислотно-основное состояние, ацидоз, алкалоз, реабсорбция.

Yu. L. Zhuravkov, A. A. Koroleva

THE BASIC REPRESENTATIONS ABOUT THE ACID-BASE STATE

An adequate therapy of any serious patient today without knowledge of original positions of an acid-base state is impossible. In this article the physiology and pathophysiology of an acid-base state is discussed, and also systems approach to interpreting of results of analysis of blood gases is offered.

Key words: acid-base state, acidosis, alkalosis, reabsorption.

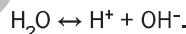
Практически все химические реакции в организме человека зависят от поддержания концентрации ионов водорода в физиологически допустимых пределах. Концентрация ионов водорода жестко регулируется, поскольку ее изменения могут вызвать дисфункцию многих органов и систем.

Сложную систему регуляции концентрации водородных ионов часто называют кислотно-основным состоянием (КОС), знание которого чрезвычайно важно для любого врача. Любые изменения вентиляции и перфузии быстро приводят к изменениям КОС. Следовательно, чтобы правильно лечить тяжелого пациента, необходимо хорошо разбираться в нарушениях КОС, их влиянии на организм и методах лечения.

В этой статье обсуждается физиология и патофизиология КОС, а также предлагается системный подход к интерпретации результатов анализа газов крови.

Концентрация ионов водорода и pH

В любом водном растворе молекулы воды обратимо диссоциируют на ионы водорода и гидроксильные ионы:



Кинетику этого процесса можно описать с помощью константы диссоциации K_w :

$$K_w = [\text{H}^+] \times [\text{OH}^-] = 10^{-14}$$

Концентрацию воды в знаменателе этого уравнения опускают, поскольку она не имеет существенного значения и уже включена в константу. Следовательно, если $[\text{H}^+]$ или $[\text{OH}^-]$ известна, можно легко рассчитать концентрацию другого иона.

В норме $[\text{H}^+]$ артериальной крови составляет 40 нмоль/л (40×10^{-9} моль/л). Проводить расчеты с чис-

лами такого порядка крайне неудобно, поэтому концентрацию ионов водорода принято выражать через pH. pH раствора – это отрицательный десятичный логарифм концентрации ионов водорода (рис. 1). Следовательно, в норме pH артериальной крови составляет $-\log(40 \times 10^{-9}) = 7,40$. Концентрация ионов водорода от 16 до 160 нмоль/л (pH 6,8–7,8) совместима с жизнью.

Как и большинство других констант диссоциации, K_w зависит от температуры. Если температура составляет 25 °C, то точка электронейтральности для воды достигается при pH 7,0, если 37 °C – то при pH 6,8. Изменения pH в зависимости от температуры имеют важное значение при гипотермии.

В интервале значений pH от 7,1 до 7,5 зависимость между pH и $[\text{H}^+]$ принимает почти линейный характер.

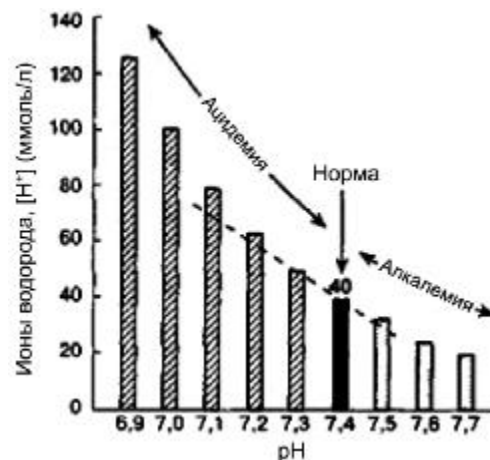
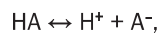


Рис. 1. Взаимосвязь между pH и $[\text{H}^+]$

Кислоты и основания

В соответствии с определением Бренстеда-Лоури, кислотой называют донор протона (H^+), а основанием – акцептор протона. Соответственно, кислотность водного раствора отражает концентрацию H^+ . Сильной кислотой является вещество, которое легко и почти необратимо отдает H^+ и повышает $[H^+]$ в растворе. Сильное основание, наоборот, активно связывает H^+ и снижает $[H^+]$. Слабые кислоты обратимо отдают H^+ , а слабые основания – обратимо связывают H^+ ; те и другие оказывают меньшее влияние на $[H^+]$ в растворе, чем сильные кислоты и основания. Большинство биологических соединений являются либо слабыми основаниями, либо слабыми кислотами.

Для растворов, содержащих слабую кислоту HA , где



константу диссоциации K рассчитывают следующим образом:

$$K = [H^+] \times [A^-]/[HA], \text{ или } [H^+] = K \times [HA]/[A^-].$$

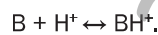
Последнее уравнение, представленное в форме отрицательного десятичного логарифма, называют уравнением Гендерсона-Хассельбальха:

$$pH = pK + \log([A^-]/[HA]).$$

Из этого уравнения следует, что pH раствора зависит от величины отношения концентрации аниона к концентрации недиссоциированной кислоты.

Сопряженные пары и буферы

В то время как находящаяся в растворе слабая кислота HA отдает H^+ , A^- может действовать как основание, присоединяя H^+ . Поэтому A^- называют сопряженным основанием для HA . Подобная концепция применима и для слабых оснований. Слабое основание B можно представить следующим образом:



Тогда BH^+ является сопряженной кислотой для B . Буфером является раствор, содержащий слабую кислоту и сопряженное с ней основание или слабое основание и сопряженную с ней кислоту (сопряженные пары). Буферы, легко отдавая или присоединяя ионы водорода, нивелируют изменения $[H^+]$. Из уравнения Гендерсона-Хассельбальха следует, что буферы наиболее эффективно компенсируют изменения pH в растворе, когда $pH = pK$. Кроме того, чтобы буфер функционировал эффективно, в растворе должно содержаться значительное количество сопряженных пар.

Клинические нарушения

При описании нарушений КОС и компенсаторных механизмов необходимо использовать точную терминологию (табл. 1). Суффикс «оз» отражает патологический процесс, приводящий к изменению pH артериальной крови. Нарушения, которые приводят к снижению pH , называют ацидозом, тогда как состояния,

которые вызывают увеличение pH , – алкалозом. Если первопричиной нарушений КОС является изменение концентрации бикарбоната ($[HCO_3^-]$), то их называют метаболическими. Если же первопричиной нарушений является изменение $PaCO_2$, то их называют респираторными. Вторичные компенсаторные реакции следует обозначать именно как реакции, не используя суффикса «оз». Например, можно сказать «метаболический ацидоз с респираторной компенсацией».

Таблица 1. Диагностика нарушений кислотно-основного состояния

Нарушение	Первичные нарушения	Компенсаторная реакция
Респираторный ацидоз	$\uparrow PaCO_2$	$\uparrow HCO_3^-$
Респираторный алкалоз	$\downarrow PaCO_2$	$\downarrow HCCV$
Метаболический ацидоз	$\downarrow HCCV$	$\downarrow PaCO_2$
Метаболический алкалоз	$\uparrow HCCV$	$\uparrow PaCO_2$

В случаях, когда имеется только одно первичное нарушение кислотно-основного состояния, его называют простым. Если имеются два или более первичных процесса, то говорят о смешанном нарушении КОС.

Суффикс «-емия» применяется для характеристики суммарного эффекта всех первичных патологических процессов и компенсаторных физиологических реакций на pH артериальной крови. Поскольку pH артериальной крови у взрослого человека в норме равно 7,36–7,44, ацидемия означает $pH < 7,35$, алкалемия – $pH > 7,45$.

Компенсаторные механизмы

Физиологическая реакция организма в ответ на изменения $[H^+]$ во времени подразделяется на три фазы:

- 1) немедленная химическая реакция буферных систем;
- 2) дыхательная компенсация (при метаболических нарушениях кислотно-основного состояния);
- 3) более медленная, но более эффективная компенсаторная реакция почек, способная практически полностью нормализовать pH артериальной крови даже при сохраняющемся патологическом процессе.

Буферные системы организма

К основным буферным системам относятся бикарбонат (H_2CO_3/HCO_3^-), гемоглобин (HbH/Hhr^-), внутриклеточные белки (HPr^-/Pr^-), фосфаты ($H_2PO_4^-/HPO_4^{2-}$), а также аммиак/ион аммония (NH_3/NH_4^+). Эффективность этих буферов в различных жидкостных компартментах организма зависит от их концентрации. Наиболее важный буфер внеклеточной жидкости – бикарбонат. Несмотря на то, что гемоглобин находится внутри эритроцитов, он является важным буфером крови. Многие другие белки играют ведущую роль в поддержании кислотно-основного состояния вну-

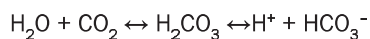
триклеточной жидкости. Фосфаты и ионы аммония являются главными буферами в моче.

Действие буферных систем внеклеточной жидкости может сопровождаться обменом внеклеточного H^+ на Na^+ и Ca_2^+ из костей, а также обменом внеклеточного H^+ на внутриклеточный K^+ . Кислотная нагрузка способна привести к деминерализации костей и высвобождению из них щелочных соединений ($CaCO_3$ и $CaHPO_4$). Щелочная нагрузка ($NaHCO_3$) стимулирует отложение карбонатов в костях.

Действие бикарбонатного буфера в плазме развивается практически немедленно, тогда как в интерстициальной жидкости – в течение 15–20 мин. Напротив, действие буферов внутриклеточных белков и костной ткани развивается медленнее (2–4 ч). До 50–60% кислотной нагрузки в конце концов связывается в буферных системах внутриклеточных белков и костной ткани.

Бикарбонатный буфер

Под бикарбонатным буфером понимают H_2CO_3 и HCO_3^- , но H_2CO_3 можно заменить на $PaCO_2$, так как:



Соединение CO_2 с водой происходит под действием карбоангидразы. Если использовать константу диссоциации для бикарбонатного буфера и учитывать коэффициент растворимости для CO_2 (0,03 ммоль/л), то уравнение Гендерсона-Хассельбальха для бикарбоната приобретает следующий вид:

$$pH = pK + \log ([HCO_3^-]/(0,03 \times PaCO_2))$$

где $pK = 6,1$.

Отметим, что pK бикарбонатного буфера значительно отличается от pH артериальной крови (7,40); это означает, что бикарбонат не является достаточно эффективным внеклеточным буфером. Однако бикарбонатный буфер очень важен по двум причинам: 1) концентрация бикарбоната (HCO_3^-) во внеклеточной жидкости довольно высока; 2) еще большее значение имеет тонкая регуляция $PaCO_2$ легкими и $[HCO_3^-]$ плазмы – почками. Способность этих органов изменять соотношение $[HCO_3^-]/PaCO_2$ позволяет им играть важную роль в регуляции pH артериальной крови. Упрощенный и более практичный вариант уравнения Гендерсона-Хассельбальха для бикарбонатного буфера следующий:

$$[H^+] = 24 \times PaCO_2/[HCO_3^-]$$

Это уравнение очень полезно в клинической практике, поскольку по величине pH можно легко вычислить $[H^+]$ (табл. 2). Если $pH < 7,40$, то при снижении pH на каждые 0,01 прирост $[H^+]$ составляет 1,25 нмоль/л; если $pH > 7,40$, то при повышении pH на каждые 0,01 снижение $[H^+]$ составляет 0,8 нмоль/л.

Подчеркнем, что бикарбонатный буфер оказывается эффективным для компенсации метаболи-

ческого, но не респираторного ацидоза. Если во внеклеточную жидкость ввести 3 ммоль/л сильной нелетучей кислоты, например HCl , то произойдет следующее:

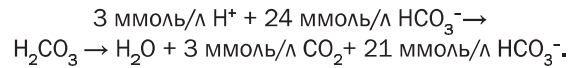


Таблица 2. Взаимозависимость величин pH и $[H^+]$

pH	$[H^+]$
6,80	1 58 нэкв/л
6,90	1 26 нэкв/л
7,00	1 00 нэкв/л
7,10	79 нэкв/л
7,20	63 нэкв/л
7,30	50 нэкв/л
7,40	40 нэкв/л
7,50	32 нэкв/л
7,60	25 нэкв/л
7,70	20 нэкв/л

При этом HCO_3^- , соединяясь с H^+ , образует CO_2 . Более того, образующийся CO_2 в норме выделяется легкими, так что величина $PaCO_2$ не изменяется. Следовательно, $[H^+] = 24 \times 40/21 = 45,7$ ммоль/л, а $pH = 7,34$. Снижение $[HCO_3^-]$ отражает количество добавленной нелетучей кислоты.

С другой стороны, увеличение $PaCO_2$ (летучей кислоты) не оказывает существенного влияния на $[HCO_3^-]$. Например, при повышении $PaCO_2$ с 40 до 80 мм рт. ст. содержание растворенного в плазме CO_2 увеличивается с 1,2 до 2,2 ммоль/л. Более того, константа равновесия для гидратации CO_2 такова, что повышение содержания CO_2 приведет лишь к минимальному смещению реакции вправо:



Если верно предположение, что $[HCO_3^-]$ существенно не меняется, то:

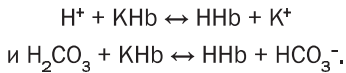
$$[H^+] = 24 \times 80/24 = 80 \text{ нмоль/л, а } pH = 7,10.$$

Соответственно, $[H^+]$ увеличивается на 40 нмоль/л, а поскольку HCO_3^- вырабатывается в соотношении 1:1 с H^+ , то $[HCO_3^-]$ также повышается на 40 нмоль/л. Таким образом, $[HCO_3^-]$ внеклеточной жидкости увеличивается на абсолютно несущественные 40 нмоль/л, с 24 ммоль/л до 24,000040 ммоль/л. Поэтому бикарбонатный буфер при повышении $PaCO_2$ является неэффективным, а изменения $[HCO_3^-]$ не отражают тяжесть респираторного ацидоза.

Гемоглибиновый буфер

Гемоглобин в количественном отношении является наиболее важным небикарбонатным буфером внеклеточной жидкости. Гемоглобин – это сложная молекула со множеством сайтов, осуществляющих буферное взаимодействие. Основная буферная роль приходится на долю гистидина (pK около 6,8). Несколько

упрощая можно принять, что восстановленный гемоглобин (слабая кислота, HНб) находится в равновесии с его калиевой солью (КНб). В отличие от бикарбонатного буфера, гемоглобин позволяет нейтрализовать как летучие (CO_2), так и нелетучие кислоты:



Дыхательная компенсация

PaCO_2 зависит от альвеолярной вентиляции. Компенсаторные реакции альвеолярной вентиляции опосредованы хеморецепторами в стволе мозга, которые реагируют на изменение рН цереброспинальной жидкости. При повышении PaCO_2 на каждый 1 мм рт. ст. минутный объем дыхания увеличивается на 1–4 л/мин. Через легкие в сутки выделяется 15 000 ммоль CO_2 , образующегося при метаболизме углеводов и жиров. Дыхательная компенсация играет важную роль в поддержании нормального рН при метаболических нарушениях КОС.

Дыхательная компенсация при метаболическом ацидозе

Снижение рН артериальной крови возбуждает дыхательный центр, расположенный в продолговатом мозге. Увеличение альвеолярной вентиляции вызывает снижение PaCO_2 и сдвиг рН артериальной крови в сторону нормы. PaCO_2 снижается достаточ-

но быстро, но для достижения прогнозируемого стабильного состояния иногда требуется 12–24 ч; рН артериальной крови никогда не восстанавливается до нормы. При уменьшении HCO_3^- в плазме на каждый 1 ммоль/л PaCO_2 снижается на 1–1,5 мм рт. ст. (от исходного уровня 40 мм рт. ст.).

Дыхательная компенсация при метаболическом алкалозе

Повышение рН артериальной крови угнетает дыхательный центр. Снижение альвеолярной вентиляции приводит к увеличению PaCO_2 и сдвигу рН артериальной крови в сторону нормы. Компенсаторная реакция дыхания при метаболическом алкалозе менее предсказуема, чем при метаболическом ацидозе. Гипоксемия, развивающаяся в результате прогрессирующей гиповентиляции, в конечном счете активирует чувствительные к кислороду хеморецепторы, что стимулирует вентиляцию и соответственно снижает эффективность компенсаторной реакции. При метаболическом алкалозе PaCO_2 повышается не более чем до 55 мм рт. ст. При повышении $[\text{HCO}_3^-]$ на каждый 1 ммоль/л PaCO_2 увеличивается на 0,25–1 мм рт. ст.

Почечная компенсация

Почечные механизмы поддержания рН включают реабсорбцию HCO_3^- из первичной мочи в канальцах, секрецию HCO_3^- и экскрецию H^+ в виде титруемых кислот и ионов аммония. За сутки через почки выделяется около 1 мэкв/кг массы тела различных кислот, которые включают серную и фосфорную кислоты, недоокисленные органические кислоты (образующиеся в норме при метаболизме пищевых и эндогенных белков, нуклеопротеинов и органических фосфатов), кислые аминокислоты (аргинин, лизин, метионин и цистин). В результате метаболизма нуклеопротеинов образуется также мочевая кислота. При метаболизме некоторых анионных аминокислот (глутаминовая и аспарагиновая) и других органических соединений (цитрат, ацетат и лактат) образуются эндогенные щелочи, но количество их оказывается недостаточным для компенсации эндогенно образующихся кислот.

Почечная компенсация при ацидозе

Почка способна компенсировать ацидоз тремя механизмами:

- 1) увеличением реабсорбции HCO_3^- из первичной мочи;
- 2) увеличением экскреции титруемых кислот;
- 3) увеличением выработки аммиака.

Хотя вероятнее всего эти компенсаторные механизмы включаются немедленно, в течение 12–24 ч результат их действия не проявляется, а для развития максимального эффекта может потребоваться до 5 дней.

1) Увеличение реабсорбции HCO_3^- . Механизм реабсорбции бикарбоната представлен на рис. 2. В клетках почечных канальцев CO_2 соединяется с водой в присутствии карбоангидразы. Образующаяся

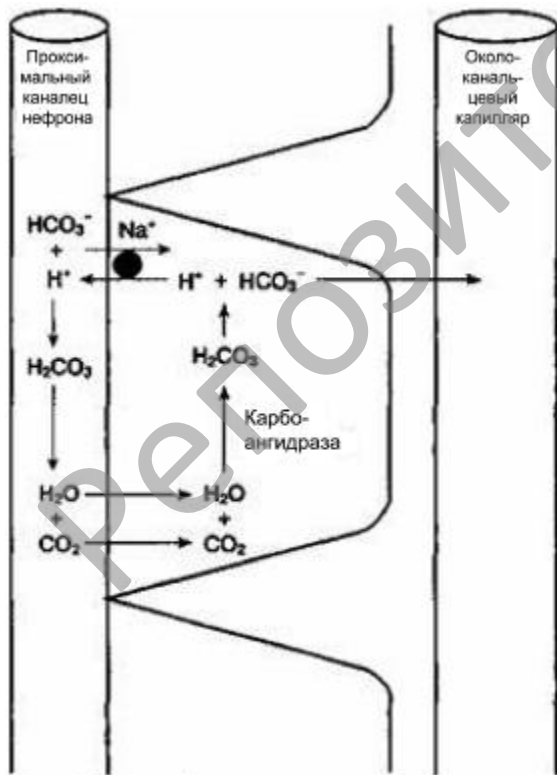


Рис. 2. Реабсорбция профильтровавшегося бикарбоната в проксимальном канальце нефрона

в результате этой реакции угольная кислота (H_2CO_3) быстро диссоциирует на H^+ и HCO_3^- . Затем ион бикарбоната переходит в сосудистое русло, а H^+ выделяется в просвет почечного канальца, где соединяется с профильтрованным HCO_3^- , образуя H_2CO_3 . В свою очередь H_2CO_3 быстро диссоциирует до CO_2 и воды под действием карбоангидразы, содержащейся в щеточной каемке проксимальных канальцев. Образовавшийся таким образом CO_2 способен диффундировать обратно в клетки почечных канальцев, возмещая первоначально израсходованный CO_2 . Около 80–90% фильтруемого в клубочках бикарбоната реабсорбируется в проксимальных канальцах, оставшиеся 10–20% – в дистальных. В отличие от протонной помпы проксимальных канальцев, протонная помпа в дистальных канальцах не всегда сопряжена с реабсорбцией натрия и способна создавать значительный градиент $[H^+]$ между просветом канальца и эпителием канальца. pH мочи может снижаться до 4,4 (для сравнения: pH плазмы равен 7,40).

Б. Увеличение экскреции титруемых кислот. После того как весь бикарбонат реабсорбировался из канальцевой жидкости, секретиремый в просвет канальцев H^+ может соединяться с HPO_4^{2-} с образованием $H_2PO_4^-$ (рис. 3). Из-за наличия заряда $H_2PO_4^-$ практически не подвергается реабсорбции и поэтому выделяется с мочой. В результате этого процесса H^+ элиминируется с мочой в виде $H_2PO_4^-$, а образовавшийся HCO_3^- поступает в кровоток. Пара $H_2PO_4^-/HPO_4^{2-}$ (рК 6,8) в норме является идеальным буфером мочи. Если pH мочи < 4,4, то все фосфаты поступают в дистальные канальцы уже в форме $H_2PO_4^-$, так что необходимые для элиминации H^+ ионы HPO_4^{2-} отсутствуют.

В. Увеличение выработки аммиака. После завершения реабсорбции HCO_3^- и истощения фосфатного буфера наиболее важным буфером мочи становится пара NH_3/NH_4^+ (рис. 4). Основным источником NH_3 в почках является дезаминирование глутамина в митохондриях эпителия проксимальных канальцев. Ацидемия значительно повышает образование NH_3 в почках. NH_3 пассивно проходит через базолатеральную клеточную мембрану в просвет канальца, где вступает в реакцию с H^+ , в результате чего образуется NH_4^+ . В отличие от NH_3 , NH_4^+ не способен свободно проходить через клеточную мембрану и поэтому остается в просвете канальца. Таким образом, почечная экскреция NH_4^+ позволяет эффективно удалять ионы H^+ из организма.

Почечная компенсация при алкалозе

В норме в почках фильтруется, а затем реабсорбируется большое количество HCO_3^- , что при необходимости позволяет им быстро выделять излишек бикарбоната. Отсюда следует, что почки обладают значительными возможностями коррекции метаболического алкалоза. Метаболический алкалоз обыч-

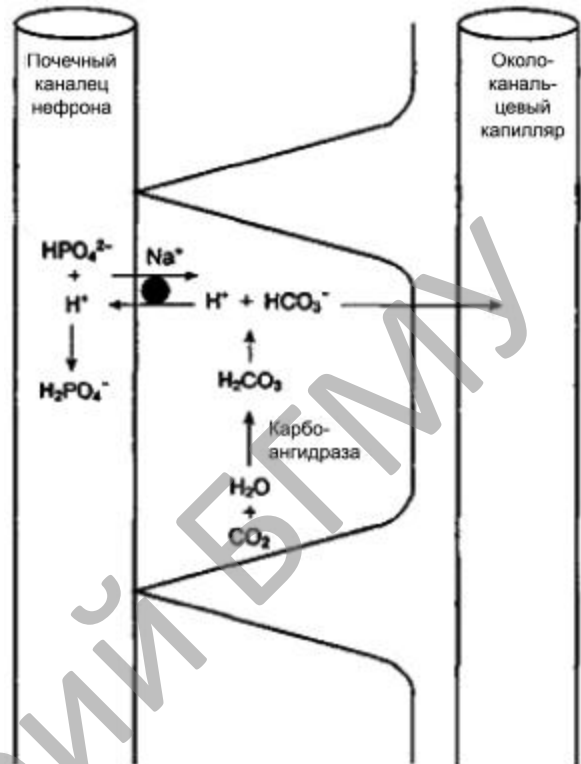


Рис. 3. Образование и экскреция титруемых кислот

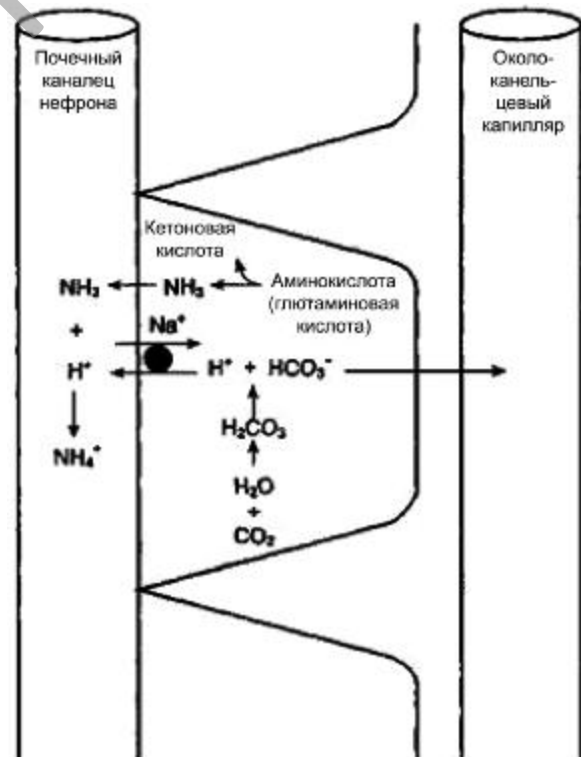


Рис. 4. Выработка NH_3 в почках и экскреция NH_4^+ с мочой

☆ В помощь войсковому врачу

но возникает только при сопутствующем дефиците натрия или избытке минералокортикоидов. Дефицит натрия приводит к снижению объема внеклеточной жидкости и увеличению реабсорбции Na^+ в проксимальных канальцах. Вследствие увеличения реабсорбции Na^+ повышается экскреция H^+ , что способствует образованию HCO_3^- даже на фоне метаболического алкалоза. Сходным образом избыток минералокортикоидов увеличивает опосредованную альдостероном реабсорбцию Na^+ в обмен на экскрецию H^+ в дистальных канальцах. Результатом является повышенное образование HCO_3^- , что может инициировать метаболический алкалоз или способствовать его развитию. Метаболический алкалоз обычно сопровождается избытком минералокортикоидов даже в отсутствие дефицита натрия.

Избыток оснований

Избыток оснований (BE, от англ. base excess) – это количество кислоты или основания, которое необходимо ввести, чтобы восстановить pH крови до 7,40

и PaCO_2 до 40 мм рт. ст. при 100% насыщении крови кислородом и температуре 37 °C. При расчете избытка оснований проводят коррекцию на небикарбонатный (т. е. гемоглобиновый) буфер крови. Упрощенно, избыток оснований представляет собой метаболический компонент нарушений КОС. Положительная его величина указывает на метаболический алкалоз, отрицательная – на метаболический ацидоз. Избыток оснований обычно определяют графически или рассчитывают на компьютере по номограмме Сигарда-Андерсена с учетом измеренной концентрации гемоглобина.

Литература

1. Интенсивная терапия.// Национальное руководство в 2 томах. Под редакцией Гельфанда Б. Р., Салтанова А. И., Москва, 2009 г.
2. Marini, J. J., Wheeler A. P. Critical Care Medicine. Second Edition // NY, 2008.

Поступила 23.05.2014 г.

А. С. Рудой¹, Ю. С. Лысый², А. А. Бова¹, В. А. Жарин², Р. Ф. Ермолкевич²,
Д. К. Федорович², Д. В. Лапицкий², Е. А. Дятлов², И. А. Дудко²