

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 physiopathology 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.

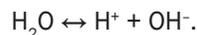
Практически все химические реакции в организме человека зависят от поддержания концентрации ионов водорода в физиологически допустимых пределах. Концентрация ионов водорода жестко регулируется, поскольку ее изменения могут вызвать дисфункцию многих органов и систем.

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  $K_w$ :

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

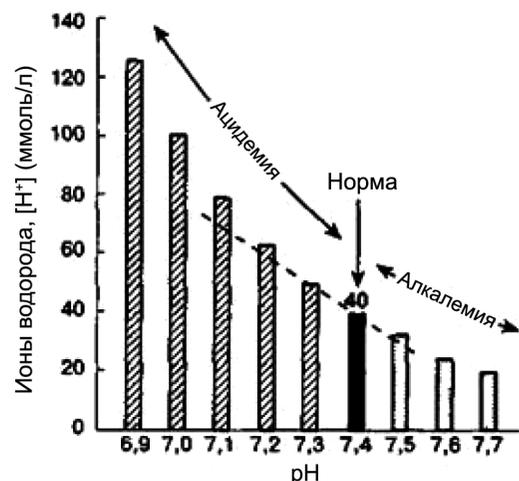
Концентрацию воды в знаменателе этого уравнения опускают, поскольку она не имеет существенного значения и уже включена в константу. Следовательно, если  $[\text{H}^+]$  или  $[\text{OH}^-]$  известна, можно легко рассчитать концентрацию другого иона.

В норме  $[\text{H}^+]$  артериальной крови составляет 40 нмоль/л ( $40 \times 10^{-9}$  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:

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

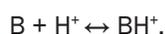
Последнее уравнение, представленное в форме отрицательного десятичного логарифма, называют уравнением Гендерсона-Хассельбальха:

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

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 нарушения 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 ( $HbH/HbHr^-$ ), 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-

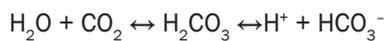
триклеточной жидкости. Фосфаты и ионы аммония являются главными буферами в моче.

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:

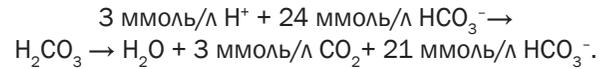
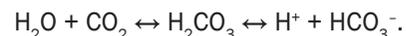


Таблица 2. Взаимозависимость величин  $pH$  и  $[H^+]$

$pH$	$[H^+]$
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:

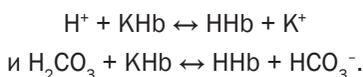
$$[H^+] = 24 \times 80/24 = 80 \text{ нмоль/л, а } pH = 7,10.$$

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, HНb) находится в равновесии с его калиевой солью (КНb). В отличие от бикарбонатного буфера, гемоглобин позволяет нейтрализовать как летучие (CO<sub>2</sub>), так и нелетучие кислоты:



### Дыхательная компенсация

РаСО<sub>2</sub> зависит от альвеолярной вентиляции. Компенсаторные реакции альвеолярной вентиляции опосредованы хеморецепторами в стволе мозга, которые реагируют на изменение рН цереброспинальной жидкости. При повышении РаСО<sub>2</sub> на каждый 1 мм рт. ст. минутный объем дыхания увеличивается на 1–4 л/мин. Через легкие в сутки выделяется 15 000 ммоль СО<sub>2</sub>, 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 РаСО<sub>2</sub> и сдвиг рН артериальной крови в сторону нормы. РаСО<sub>2</sub> 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 НСО<sub>3</sub><sup>-</sup> в плазме на каждый 1 ммоль/л РаСО<sub>2</sub> 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 РаСО<sub>2</sub> 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 активизирует чувствительные к кислороду хеморецепторы, что стимулирует вентиляцию и соответственно снижает эффективность компенсаторной реакции. При метаболическом алкалозе РаСО<sub>2</sub> повышается не более чем до 55 мм рт. ст. При повышении [НСО<sub>3</sub><sup>-</sup>] на каждый 1 ммоль/л РаСО<sub>2</sub> увеличивается на 0,25–1 мм рт. ст.

### Почечная компенсация

Почечные механизмы поддержания рН включают реабсорбцию НСО<sub>3</sub><sup>-</sup> из первичной мочи в канальцах, секрецию НСО<sub>3</sub><sup>-</sup> и экскрецию Н<sup>+</sup> 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 НСО<sub>3</sub><sup>-</sup> 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 НСО<sub>3</sub><sup>-</sup>. Механизм реабсорбции бикарбоната представлен на рис. 2. В клетках почечных канальцев СО<sub>2</sub> соединяется с водой в присутствии карбоангидразы. Образующаяся

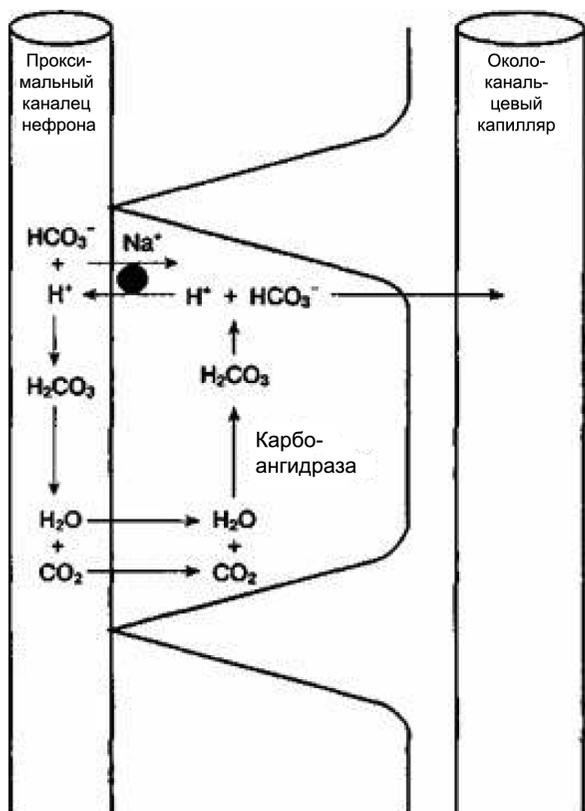


Рис. 2. Реабсорбция профильтровавшегося бикарбоната в проксимальном канальце нефрона

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, секретлируемый в просвет канальцев  $H^+$  может соединиться 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 каналцы 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-

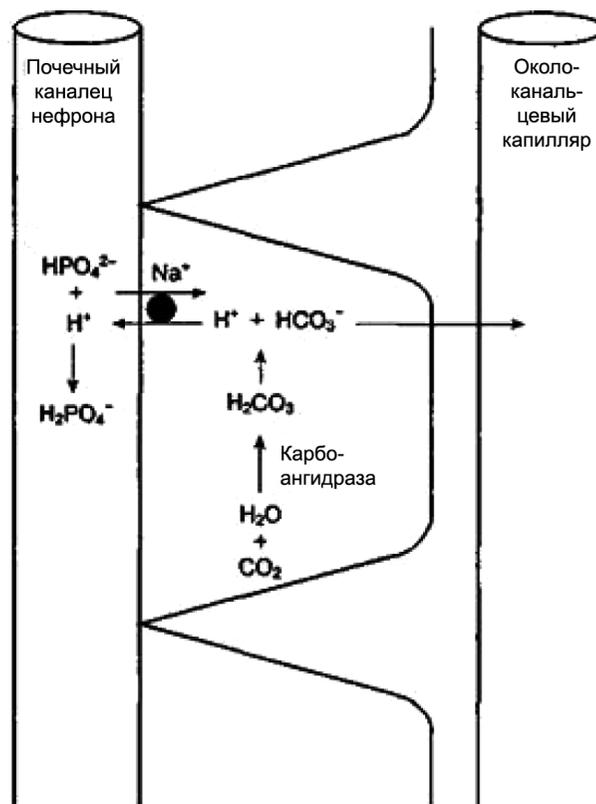


Рис. 3. Образование и экскреция титруемых кислот

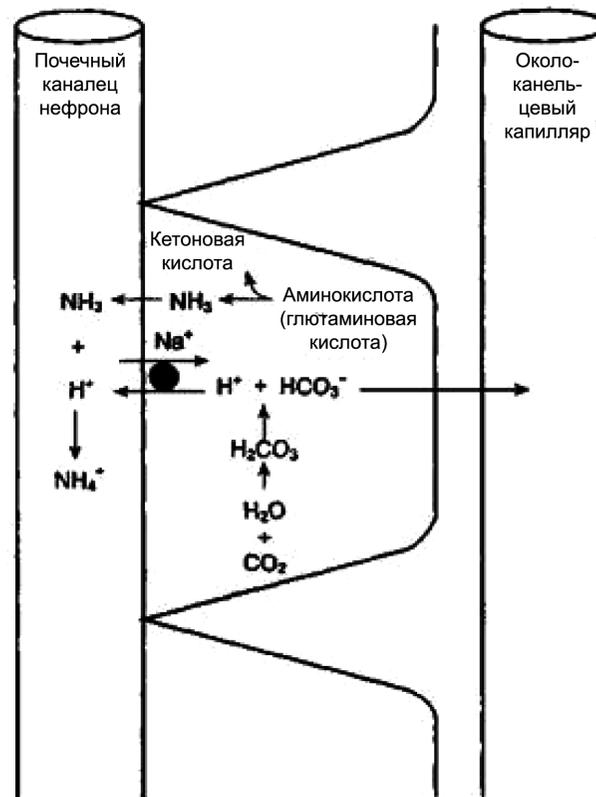


Рис. 4. Выработка  $NH_3$  в почках и экскреция  $NH_4^+$  с мочой

## ☆ 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  $\text{Na}^+$  в проксимальных канальцах. Вследствие увеличения реабсорбции  $\text{Na}^+$  повышается экскреция  $\text{H}^+$ , что способствует образованию  $\text{HCO}_3^-$  даже на фоне метаболического алкалоза. Сходным образом избыток минералокортикоидов увеличивает опосредованную альдостероном реабсорбцию  $\text{Na}^+$  в обмен на экскрецию  $\text{H}^+$  в дистальных канальцах. Результатом является повышенное образование  $\text{HCO}_3^-$ , 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  $\text{PaCO}_2$  до 40 мм рт. ст. при 100% насыщении крови кислородом и температуре 37 °С. 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 Сиггарда-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.*