

Содержание

Предисловие.....	1	Использование модели Стюарта	
Предисловие автора.....	2	в диагностике первичных	
Список сокращений.....	3	расстройств КОС.....	66
Химия, физиология и диагностика	4	Литература.....	66
1 Общие принципы		3 Регуляция КОС	69
кислотно-основного состояния	5	Роль почек в регуляции КОС.....	69
Основные термины.....	6	Почечная компенсация при ацидозе.....	73
Измерение количества вещества		Почечная компенсация при алкалозе.....	79
в растворе.....	7	Почки и камнеобразование.....	80
Определение кислот и оснований.....	8	Роль легких в регуляции КОС.....	82
Поведение кислот в растворе.....	9	Роль печени в регуляции КОС.....	84
Что такое pH		Литература.....	85
или немного математики в химии.....	10	4 Диагностика расстройств КОС	87
Значение термина «pH».....	13	История диагностики расстройств	
Вода как основа		КОС — от Бостона до Копенгагена.....	88
кислотно-основного состояния.....	14	1 Описательный подход	
Правила pH.....	16	($p_a\text{CO}_2$ и HCO_3^- , Бостонский подход).....	88
Каково же нормальное		2 Полуколичественный подход	
значение pH?.....	16	(избыток/дефицит оснований,	
Химическое равновесие.....	18	Копенгагенский подход).....	89
Уравнение Хендерсона-Хассельбаха.....	19	3 Количественный подход	
Уравнение Касье-Блейка.....	20	в диагностике расстройств КОС	
Отношение между pH и pK_a	20	(модель Стюарта).....	92
Водород как основа жизни.....	21	Оценка нарушений КОС.....	94
Физиологическая роль водорода.....	22	Оценка анионного промежутка.....	97
Ионная ловушка.....	23	Оценка дельта-разницы $\Delta\text{AP}/\Delta\text{HCO}_3^-$	101
Метаболизм водорода.....	24	Осмоляльный промежуток.....	101
Образование кислот в организме.....	25	Анионный промежуток мочи	
Образование щелочей в организме.....	27	и pH мочи.....	103
Буферные системы.....	27	Осмоляльный промежуток мочи.....	105
Обмен H^+ между внеклеточной		Алгоритмы оценки нарушений КОС.....	106
и внутриклеточной жидкостями.....	36	Литература.....	115
Водород и физические нагрузки.....	36	Метаболические расстройства КОС	118
Детерминанта нормальных		5 Метаболический ацидоз	119
значений pH, $p_a\text{CO}_2$ и HCO_3^-	37	Патофизиологические эффекты	
Альфа-стат и pH-stat гипотезы.....	38	метаболического ацидоза.....	120
Методы измерения pH.....	41	Ацидоз и фармакокинетика	
Активность ионов.....	41	препаратов.....	121
vs концентрация ионов.....	42	Компенсация метаболического	
Литература.....	43	ацидоза.....	123
2 Модель Стюарта в оценке		Литература.....	123
кислотно-основного состояния	45	6 Лактат-ацидоз	125
Сильные электролиты.....	46	Клиническая физиология	
Слабые электролиты.....	47	и биохимия лактата.....	125
Неэлектролиты.....	47	Патофизиология лактат-ацидоза.....	127
Первая независимая		Основные типы лактат-ацидоза	
переменная — SID	48	и их причины.....	128
Вторая независимая		Частные формы лактат-ацидоза.....	129
переменная — A_{TOT}	56	Лактат-ацидоз и гиперкалиемия.....	134
Третья независимая		Лактат и инфузионная терапия.....	135
переменная — $p\text{CO}_2$	59	Лактат-ацидоз	
Модель Стюарта и почки.....	63	с позиции модели Стюарта.....	136
Модель Стюарта и баланс жидкости.....	64	Диагностика лактат-ацидоза.....	136
Модель Стюарта и беременность.....	65	Лечение лактат-ацидоза.....	138
Модель Стюарта и гемоглобин.....	65	Литература.....	141
Критика и защита модели Стюарта.....	65		

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

7 Кетоацидоз	143
Клиническая биохимия	
кетонных кислот	143
Диабетический кетоацидоз	147
Диабетический кетоацидоз у детей	166
Алкогольный кетоацидоз	171
Кетоацидоз вследствие голодания	174
Иные причины кетоацидоза	174
Литература	175
8 Уремический ацидоз	179
Диагностика уремического ацидоза	180
Лечение уремического ацидоза	180
Уремический ацидоз	
с позиции модели Стюарта	182
Литература	183
9 Метаболический ацидоз с увеличенным АП вследствие поступления экзогенных кислот	185
Отравление салицилатами	185
Интоксикация метанолом и этиленгликолем	193
Отравление толуолом	201
Пироглутаматный ацидоз	202
Литература	203
10 Метаболический ацидоз при нарушении обмена веществ	207
Лабораторная диагностика	208
Лечение органических ацидемий	208
Литература	209
11 Метаболический ацидоз с нормальным АП (гиперхлоремический)	211
Патогенез	
гиперхлоремического ацидоза	212
Увеличенные потери бикарбоната через ЖКТ	213
Увеличенные потери HCO_3^- , обусловленные почечной дисфункцией	214
Другие причины гиперхлоремического ацидоза	222
Дилуционный ацидоз	222
Диагностика гиперхлоремического ацидоза	223
Лечение гиперхлоремического ацидоза	228
Лечение ПКА	229
Другие причины щелочной мочи	231
ПКА с позиции модели Стюарта	231
Литература	232
12 Метаболический алкалоз	235
Патофизиологические механизмы развития метаболического алкалоза	238
Патофизиологические эффекты метаболического алкалоза	240
Клинические проявления метаболического алкалоза	241

Частные формы метаболического алкалоза	241
Хлоридчувствительный алкалоз	242
Хлоридрезистентный алкалоз	244
Другие причины метаболического алкалоза	247
Диагностика метаболического алкалоза	250
Лечение метаболического алкалоза	253
Литература	258

Респираторные расстройства КОС 260

13 Респираторные расстройства КОС	261
Физиология дыхания	261
Респираторный ацидоз	262
Респираторный алкалоз	275
Литература	279

Практические аспекты и клинические примеры 284

14 Использование натрия бикарбоната при ацидозе	285
Натрия бикарбонат	
с позиции модели Стюарта	287
Щелочные растворы и pCO_2	288
Щелочные растворы как антациды	289
Расчет дефицита бикарбоната	289
Литература	291
15 Инфузионные растворы и КОС	293
Эффект гиперхлоремии	293
Разница сильных ионов и инфузионная терапия	296
Метаболизируемые анионы	302
Инфузионный раствор с минимальным воздействием на pH	304
Литература	307
16 Правила взятия пробы для анализа КОС и газового состава крови	311
Капиллярная кровь	311
Артериальная кровь	311
Венозная кровь	312
Факторы, влияющие на результат	314
Разница между КОС in vivo и in vitro	317
Литература	317
17 Клинические примеры	318
Предметный указатель	330

2 Модель Стюарта в оценке кислотно-основного состояния

Сильные электролиты	46
Слабые электролиты	47
Неэлектролиты	47
Первая независимая переменная — SID	48
Вторая независимая переменная — A_{TOT}	56
Третья независимая переменная — pCO_2	59
Модель Стюарта и почки	63
Модель Стюарта и баланс жидкости	64
Модель Стюарта и беременность	65
Модель Стюарта и гемоглобин	65
Критика и защита модели Стюарта	65
Использование модели Стюарта в диагностике первичных расстройств КОС	66
Литература	66

Существует несколько разных подходов к описанию КОС, подробно описанных в главе «Диагностика расстройств КОС».

- 1 Описательный (классический) — основан на уравнении Хендерсона-Хассельбаха (Бостонский подход) — использует соотношение p_2CO_2 и HCO_3^- и включает в себя расчет анионного промежутка (АП).
- 2 Полуколичественный (Копенгагенский) — основан на расчетах и номограммах, включает в себя концепцию буферных оснований (buffer base), стандартизированный избыток или дефицит оснований (SBE).
- 3 Количественный — основан на физической химии (модель или теория Стюарта), включает в себя разницу сильных ионов (SID), слабые кислоты (A_{TOT}) и CO_2 .

Не существует четких доказательств того, какой из подходов является лучшим или худшим, и какой предпочтительнее использовать. Следует понимать возможности и ограничения каждого из них и уметь извлекать выгоду из каждого. Тем не менее в последние годы все больше внимания уделяется количественному подходу, основанному на модели Стюарта.

На данный момент имеется достаточно литературы, подробно описывающей физико-химическую модель Стюарта, однако

специализированные учебники перегружены информацией, предназначенной скорее для профессиональных химиков, чем для практикующих врачей. В данной главе мы попробуем изложить информацию по возможности максимально просто, однако постараемся не жертвовать точностью ради простоты.

Итак, Питер Стюарт заметил, что в традиционном подходе к описанию КОС имеются определенные слабые места. Так, не совсем понятно, как на самом деле происходит повсеместно описанный совместный транспорт ионов Na^+ и H^+ или H^+ и Cl^- через клеточные мембраны, если концентрация Na^+ и Cl^- составляет миллимоли, а H^+ — всего лишь наномоли (т. е. на 1 миллион ионов Na^+ должен приходиться всего 1 ион H^+ !). Второе наблюдение Стюарта касалось традиционного подхода к КОС согласно уравнению Хендерсона-Хассельбаха, а также концепции избытка оснований, согласно которым ионы H^+ могут быть добавлены или удалены из системы. В реальности, согласно закону электронейтральности, движение ионов H^+ всегда связано с движением сопутствующего аниона. Более того, уравнение Хендерсона-Хассельбаха предполагает линейную зависимость между pH и логарифмом pCO_2 , хотя в реальности данная зависимость нелинейна [17].

Основной минус классического определения кислот состоит в том, что оно отождествляет слово «кислота» с ионом H^+ , что не совсем точно. Классическое определение кислот также подталкивает нас к мысли, что H^+ является независимой величиной. Вдобавок классический подход не учитывает то, что углекислый газ также является кислотой, и при этом самой важной слабой кислотой в нашем организме.

Как было сказано в Главе 1, существует много определений кислот и оснований, и нас «приучили» к самой распространенной из них — про доноров и акцепторов протонов согласно определению Бренстеда-Лоури. Питер Стюарт сознательно избегал определений Бренстеда-Лоури и Льюиса, но скорее придерживался теории Аррениуса, согласно которой кислотой является вещество, увеличивающее количество H^+ в растворе, а основанием — вещество, уменьшающее количество H^+ .

Согласно Стюарту, кислым раствором называется такой раствор, где количество H^+ больше, чем OH^- , или, более точно, такой раствор, где количество H^+ больше, чем квадратный корень константы диссоциации воды (K'_w). И наоборот, щелочным раствор считается, если количество H^+ в нем меньше, чем OH^- или когда количество H^+ меньше, чем квадратный корень K'_w .

Во всех жидкостях организма (за исключением желудочного сока) количество H^+ всегда меньше, чем OH^- . То есть все среды организма являются щелочными. Нейтральный pH для плазмы составляет 6,8, и плазма всегда является щелочной, даже в условиях выраженного ацидоза. В клинической практике принято условно считать, что pH выше 7,4 — щелочной, а ниже 7,4 — кислый. Хотя на самом деле изменения pH в нашем организме представляют собой всего лишь изменения уровня щелочности от более щелочного к менее щелочному.

Сильные электролиты

Многие вещества, растворенные в воде, диссоциируют на заряженные частицы, которые называются ионами. Положительно заряженные ионы — катионы, отрицательно заряженные — анионы. Такие вещества называются электролитами и их условно делят на сильные и слабые. Вещества, которые не диссоциируют и не имеют заряда, называются *неэлектролитами* — например,

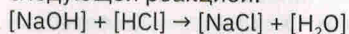
мочевина и глюкоза. Сильные электролиты (ионы) не участвуют в химических реакциях и поэтому иначе называются не буферными. Слабые электролиты (ионы) могут присоединять/отдавать ион H^+ , т. е. иначе называются буферными ионами. Буферные ионы в свою очередь подразделяются на летучие (бикарбонат) и нелетучие (остальные ионы — альбумин, глобулины, фосфаты и т. д.).

Сильные ионы в растворе всегда полностью диссоциируют. Они существуют только в виде заряженных форм. Сильные ионы не участвуют ни в каких химических реакциях в растворе. Например, диссоциация $NaCl$ в воде приводит к образованию Na^+ и Cl^- . Сильные ионы, в отличие от слабых ионов, не возвращаются обратно в исходное состояние.

Сильные ионы — это, как правило, неорганические (Na^+ , Cl^- , K^+ , Mg^{2+} , SO_4^{2-} , Ca^{2+}), органические представлены в первую очередь лактатом.

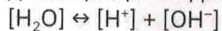
Чтобы лучше понимать принцип поведения сильных ионов, нужно несколько отойти от привычных схем химических реакций. Так, следует понимать, что $NaCl$ в растворе представлен не молекулой $NaCl$, а отдельными ионами Na^+ и Cl^- .

Если смешать растворы $NaOH$ и HCl , то их взаимодействие обычно представляется следующей реакцией:



На самом деле водный раствор $NaOH$ содержит ионы Na^+ , OH^- и H^+ , а не цельную молекулу $NaOH$. А раствор HCl содержит ионы Cl^- , OH^- и H^+ , а не HCl .

После смешивания двух растворов получится итоговый раствор, который содержит ионы Na^+ , Cl^- , OH^- и H^+ , но не $NaCl$. Единственная химическая реакция, которая может произойти — это изменение равновесия диссоциации воды:



Поэтому реакцию можно записать так:

$$[Na^+] + [OH^-] + [H^+] + [Cl^-] \rightarrow [Na^+] + [OH^-] + [H^+] + [Cl^-]$$

Ионы Na^+ и Cl^- тут не принимают участия ни в какой реакции, и молекула $NaCl$ на самом деле не образуется. Молекулы соли не существуют в растворе! Поэтому технически не совсем правильно использовать термины «раствор натрия хлорида» или «раствор натрия бикарбоната». Более правильно было бы, к примеру, называть раствор, содержащий $NaCl$, раствором натрия и хлорида.

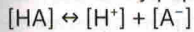
Каждый ион Na^+ , добавленный в раствор, приносит с собой ион OH^- , поступающий

от диссоциации воды, поскольку функционально натрий является основанием, как и все катионы.

Каждый ион Cl^- привносит с собой ион H^+ как результат диссоциации воды, поскольку функционально хлор является кислотой, как и все анионы.

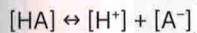
Слабые электролиты

Слабые электролиты (ионы) только частично диссоциируют в растворе. Иначе их также называют буферными ионами.



Неполная диссоциация подразумевает, что раствор содержит слабую кислоту и продукты ее диссоциации.

Диссоциация слабых кислот/электролитов зависит от внешних причин. Если в вышеуказанный раствор добавить HCl (увеличить количество ионов водорода), то при снижении pH среды из-за избытка ионов H^+ уравнение диссоциации слабой кислоты начинает смещаться влево:



Таким образом, при увеличении количества H^+ реакция диссоциации смещается влево, при уменьшении — вправо. Это является ключевым свойством растворов слабых кислот.

Неэлектролиты

Неэлектролиты — это вещества, которые в водном растворе никогда не диссоциируют до ионов. Неэлектролиты не имеют заряда. Как следствие, неэлектролиты влияют на осмоляльность, но не на баланс заряда в растворе, например, глюкоза, мочеви́на, этанол.

Различие между сильными ионами, слабыми ионами и неэлектролитами выбрано произвольно на основании константы диссоциации для этих веществ:

- неэлектролиты — $K < 10^{-12}$ экв/л
- слабые электролиты — K между 10^{-4} и 10^{-12} экв/л
- сильные электролиты — $K > 10^{-4}$ экв/л

Для кислот это соответствует значениям $\text{pK}_a > 12$, $\text{pK}_a 4-12$ и $\text{pK}_a < 4$ соответственно.

Поскольку данные цифры были выбраны Стюартом произвольно, то встречаются и другие значения, близкие к вышеперечисленным.

Нейтральные молекулы тоже могут играть роль слабых кислот или оснований, присоединяя OH^- или H^+ . Так, NH_3 является нейтральной молекулой, но в воде способен вести себя как щелочь и присоединять H^+ , образуя NH_4^+ , который уже является слабым катионом.

Поскольку все кислотно-основные реакции основаны на принципах физической химии, то должны быть соблюдены 3 простых правила:

1 Закон электронейтральности. Во всех водных растворах сумма всех положительно заряженных ионов равна сумме всех отрицательно заряженных ионов. Поэтому все водные растворы всегда электрически нейтральны. Принцип соблюдения электронейтральности чрезвычайно важен. При нарушении баланса электронейтральности возникают очень большие электрические силы, которые можно описать физическим законом Кулона. В принципе, практически невозможно добавить отдельно заряженные ионы в раствор, они всегда должны быть сбалансированы ионами с противоположным зарядом. Так, невозможно добавить лишь Na^+ , его можно добавить только в комбинации с анионом, например, в виде NaCl или в виде NaOH . Силу электронейтральности можно представить в следующем примере. Представьте маленькую сферу раствора радиусом 1 мм, в котором находится $1,0 \times 10^{-7}$ экв/л избытка положительных ионов над отрицательными. Объем такой сферы составляет $4,2 \times 10^{-6}$ л, т. е. содержит $4,2 \times 10^{-13}$ экв. Поскольку один эквивалент содержит заряд 96 500 Кулон (C), то вся наша сфера содержит заряд равный $4,0 \times 10^{-8}$ C. Данное количество заряда соответствует напряжению 400 000 Вольт! Таким образом, химически незначительная концентрация ионов 10^{-7} экв/л (0,0000001 экв/л), если она не сбалансирована ионами с противоположным зарядом, образует невероятный электрический эффект и не может встречаться в физиологических условиях.

2 Закон равновесия диссоциации (закон действующих масс, закон Гильдберга-Вааге) — должно соблюдаться равновесие диссоциации всех не полностью диссоциирующих веществ. Так, согласно закону действующих масс, когда слабая кислота в водном растворе диссоциирует до ионов, отношение между диссоциированной и не

диссоциированной формой кислоты будет постоянным. Уравнение Хендерсона-Хасельбаха основано на модификации этого закона для угольной кислоты:

$$K = \frac{[H^+] \times [HCO_3^-]}{[H_2CO_3]}$$

В то же время модель Стюарта тоже использует закон действующих масс, но не только для H_2CO_3 , но и для других слабых кислот (альбумин и фосфаты), который в итоге интегрируется в равновесие диссоциации для воды:

$$K = \frac{[H^+] \times [OH^-]}{[H_2O]}$$

3 Закон сохранения массы — количество вещества в системе остается постоянным до тех пор, пока оно не будет добавлено, образовано или уничтожено. То есть общая концентрация не полностью диссоциирующего вещества является суммой концентраций продуктов его диссоциации и недиссоциированной формы.

Основным постулатом модели Стюарта является утверждение, что H^+ невозможно самостоятельно добавить или удалить из системы, и что концентрация ионов водорода является функцией других переменных (независимых факторов). Согласно Стюарту, все нарушения КОС происходят в результате изменений диссоциации воды.

Питер Стюарт выделяет 3 независимых переменных, влияющих на концентрацию H^+ (диссоциацию воды) в растворе — **Рис. 2.1**:

- **SID** — (strong ion difference) разница сильных ионов в растворе
- **A_{Тот}** — общая концентрация слабых кислот в растворе
- **pCO₂** — парциальное давление углекислого газа в растворе

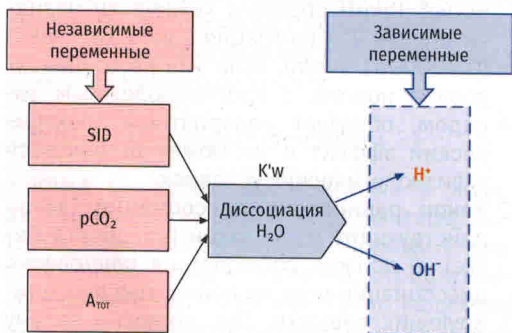


Рисунок 2.1 Влияние независимых переменных Стюарта на диссоциацию воды.

Первая независимая переменная — SID

SID является разностью суммы сильных катионов и суммы сильных анионов в растворе.

SID = сильные катионы – сильные анионы

Чтобы лучше понять разницу сильных ионов, удобно представить ее графически, в виде промежутка между сильными катионами и анионами. В 1939 г. педиатр Джеймс Гэмбл предложил метод визуализации ионного состава раствора в виде диаграммы — диаграммы Гэмбла, или гэмблогаммы — **Рис. 2.2 А**.

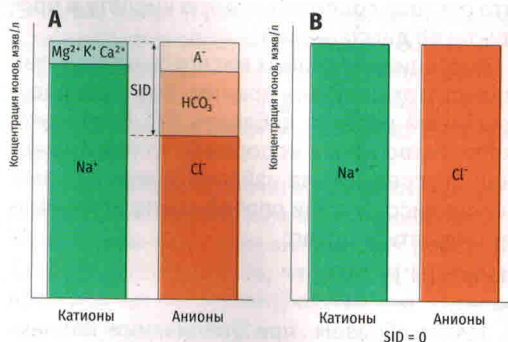


Рисунок 2.2 Диаграмма Гэмбла. **А** — диаграмма Гэмбла для нормального состава плазмы крови. На ней не представлены CO_3^{2-} , OH^- и H^+ , поскольку на фоне остальных ионов их концентрация настолько мала, что на рисунке она будет тоньше, чем толщина контурной линии. **В** — диаграмма Гэмбла для раствора NaCl.

Диаграмма Гэмбла состоит из пары вертикальных столбцов — один для катионов, второй — для анионов. Высота столбцов пропорциональна общей концентрации положительных и отрицательных ионов, и они равны по высоте между собой согласно принципу электронейтральности. Каждый столбец делится на секции согласно концентрации отдельных ионов. Диаграмма наглядно демонстрирует факт, что в растворе с ионами нет солей.

Если допустить, что в растворе присутствуют только сильные заряженные частицы, то, согласно закону электронейтральности, SID должна быть равна нулю и раствор будет нейтральным (см. **Рис. 2.2 В**).

Однако большинство биологических жидкостей содержат слабые электролиты (преимущественно слабые кислоты). Поэтому, если SID не равна нулю, это значит, что раствор со-

3 Регуляция КОС

Роль почек в регуляции КОС	69
Почечная компенсация при ацидозе	73
Почечная компенсация при алкалозе	79
Почки и камнеобразование	80
Роль легких в регуляции КОС	82
Роль печени в регуляции КОС	84
Литература	85

Роль почек в регуляции КОС

Чтобы разобраться в физиологии КОС, следует сперва вспомнить физиологию почек.

Структурно-функциональной единицей почки является нефрон. Нефрон состоит из почечного тельца (клубочек), проксимальных извитых канальцев, петли Генле, дистальных извитых канальцев, соединительных канальцев и собирательных трубочек — Рис. 3.1. Петля Генле состоит из тонкого сегмента нисходящей части, тонкого и толстого сегментов восходящей части. Последний сегмент нефрона — собирательные трубочки — состоит из кортикальных собирательных трубочек, наружного и внутреннего мозговых (медуллярных) сегментов. Дистальные извитые канальцы, собирательные трубочки и соединительные канальцы часто объединяют в один термин — дистальные отделы нефрона.

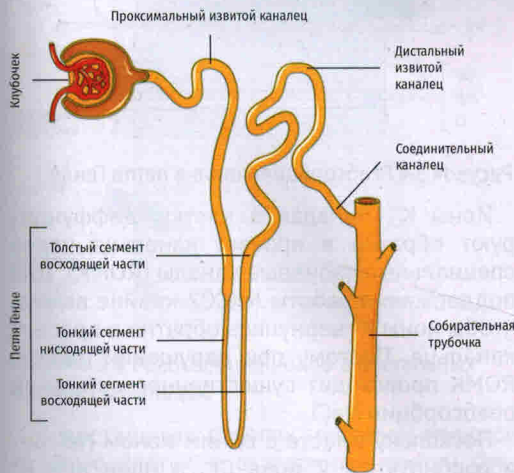


Рисунок 3.1 Строение нефрона (упрощенно).

Проксимальные извитые канальцы

В клетках проксимальных канальцев внутриклеточная H_2O реагирует с CO_2 с образованием H_2CO_3 — Рис. 3.2. Катализатором данной реакции выступает фермент карбоангидраза (CAZ II). Угольная кислота быстро диссоциирует на ионы H^+ и HCO_3^- . Электрогенная Na^+/K^+ -АТФаза на базолатеральной мембране (обращенной к интерстицию/кровеносному сосуду) выводит ион Na^+ из клетки в обмен на поступление K^+ в клетку, что генерирует электрохимический градиент для реабсорбции Na^+ из просвета проксимального канальца (около 4 мВ). Движение Na^+ по градиенту концентраций обеспечивает энергией Na^+/H^+ -обменник (NHE-3) на люминальной мембране (обращенной в просвет канальца), что вызывает движение H^+ в противоположном направлении. Na^+/H^+ -обменник является примером вторично-

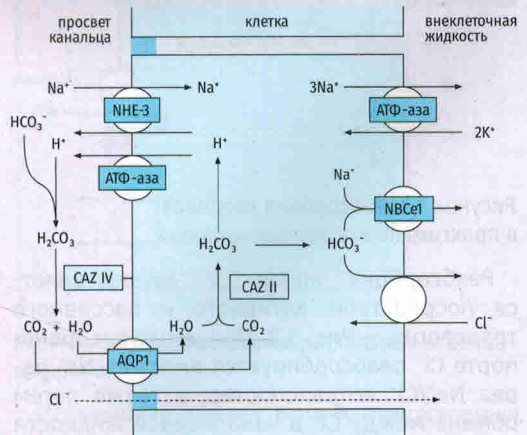


Рисунок 3.2 Реабсорбция ионов в проксимальном извитом канальце нефрона.

го активного транспорта. Такой транспорт является электронейтральным, поскольку обменивает ионы в эквивалентных количествах. Секретированный в просвет канальца H^+ реагирует с HCO_3^- , образуя H_2CO_3 . H_2CO_3 затем превращается в H_2O и CO_2 . Катализатором данной реакции также выступает фермент карбоангидраза — CAZ IV, находящийся на люминальной мембране. При этом гидролиз H_2CO_3 под действием CAZ IV проходит практически с той же скоростью, что и ее образование. CO_2 путем пассивной диффузии и, возможно, через аквапориновые каналы типа 1 (AQP1) поступает в клетки канальца, где за счет работы CAZ II вновь превращается в H_2CO_3 . HCO_3^- , образованный в клетке, выходит из нее через Na^+/HCO_3^- котранспортер (NBCe1). Поскольку секреция одного иона H^+ через NHE-3 связана с реабсорбцией одного иона Na^+ , то в итоге это ведет к добавлению одной молекулы $NaHCO_3$ в интерстициальное пространство. При этом ионы HCO_3^- , поступающие в интерстициальное пространство, не имеют отношения к ионам, профильтровавшимся в просвет канальца.

В проксимальных канальцах реабсорбируется до 90% профильтровавшегося HCO_3^- и около 75% Na^+ .

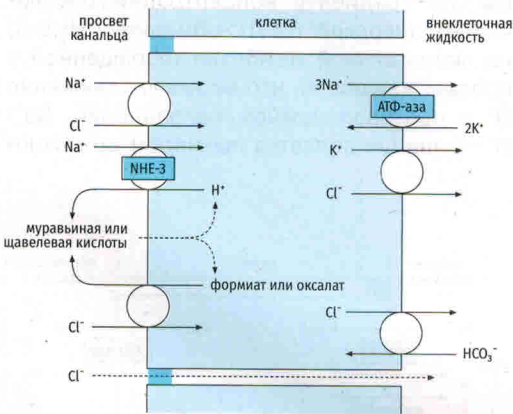


Рисунок 3.3 Реабсорбция хлоридов в проксимальных отделах нефрона.

Реабсорбция ионов Cl^- осуществляется посредством активного и пассивного транспорта — **Рис. 3.3**. При активном транспорте Cl^- реабсорбируется вместе с Na^+ через Na^+/Cl^- котранспортер, а также путем обмена между Cl^- в канальцевой жидкости на внутриклеточные анионы, такие как формиаты, оксалат или HCO_3^- . Несмотря на то, что количество формиатов и оксалата в про-

свете канальца не велико, данные ионы объединяются с секретированным H^+ , образуя муравьиную и щавелевую кислоты, которые проходят через мембрану клетки обратно и внутри клетки снова диссоциируют на формиат и оксалат, повторяя цикл заново.

Пассивная реабсорбция Cl^- возникает через плотные контакты между клетками под действием отрицательного электрохимического градиента в просвете канальца. Ионы Cl^- покидают клетку в основном через K^+/Cl^- котранспортер.

Петля Генле

До 25–30% профильтрованного $NaCl$ реабсорбируется в толстом сегменте восходящей части петли Генле, которая практически непроницаема для воды. Вследствие активной реабсорбции $NaCl$ происходит разведение канальцевой жидкости. Реабсорбция $NaCl$ происходит посредством вторичного активного транспорта через $Na^+/K^+/2Cl^-$ котранспортер (NKCC2), переносящий 1 ион Na^+ , 1 ион K^+ и 2 иона Cl^- внутрь клетки канальца — **Рис. 3.4**. Фуросемид блокирует NKCC2 транспортер, препятствуя разведению мочи в данном сегменте канальца.

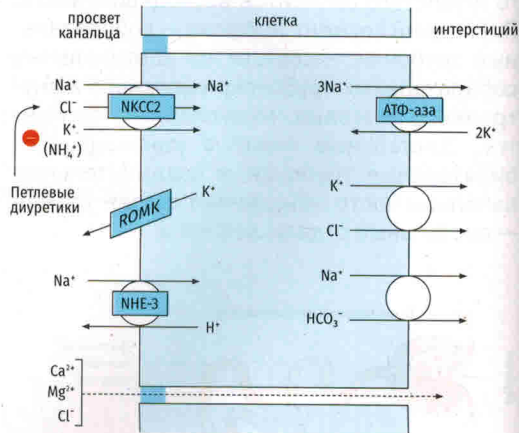


Рисунок 3.4 Реабсорбция ионов в петле Генле.

Ионы K^+ , попадая в клетку, диффундируют обратно в просвет канальца через специальные калиевые каналы (ROMK). Для поддержания работы NKCC2 крайне важно, чтобы ионы K^+ вернулись обратно в просвет канальца. Поэтому при нарушении работы ROMK происходит существенное снижение реабсорбции $NaCl$.

Поскольку вместе с одним ионом Na^+ реабсорбируются 2 иона Cl^- , а один ион K^+ возвращается обратно через ROMK, то в просвете канальца генерируется относи-

тельный положительный заряд, что создает движущую силу для реабсорбции катионов — Ca^{2+} , Mg^{2+} и NH_4^+ . Ионы Ca^{2+} и Mg^{2+} реабсорбируются через межклеточное пространство (включая плотные контакты). Поэтому ингибирование ROMK нарушает также и реабсорбцию данных катионов. При этом NH_4^+ может заменять калий в НКСС2. Часть ионов Na^+ в петле Генле реабсорбируется через Na^+/H^+ -обменник (NHE-3).

Дистальные отделы нефрона

К дистальным отделам нефрона относятся дистальные извитые каналцы, которые начинаются после плотного пятна (macula densa), соединительные каналцы и собирательные трубочки. В дистальных отделах нефрона реабсорбируется около 10% NaCl, при этом в собирательных трубочках реабсорбируется около 2% NaCl. За реабсорбцию ионов Na^+ отвечают 3 механизма. Первый — работа электронейтрального Na^+/Cl^- котранспортера, который блокируется тиазидными диуретиками — Рис. 3.5. Второй механизм — вход Na^+ в клетку через электрогенные натриевые каналы (ENaC), которые блокируются амилоридом. Реабсорбция Na^+ через ENaC создает отрицательный потенциал в просвете каналца, что приводит к усилению реабсорбции Cl^- через межклеточные соединения, а также увеличивает секрецию K^+ через ROMK. Третий механизм — реабсорбция Na^+ через Na^+/H^+ -обменник (NHE-3). Ионы Na^+ покидают клетку через Na^+/K^+ -АТФазу.

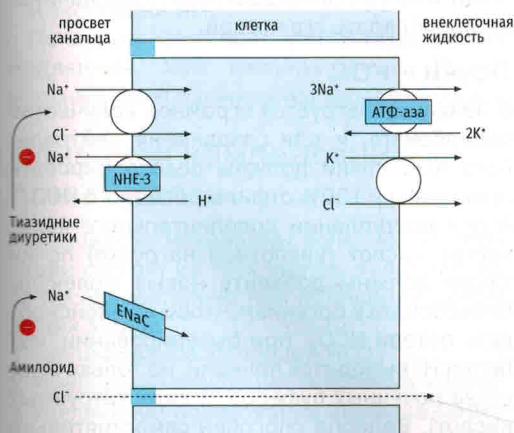


Рисунок 3.5 Реабсорбция ионов в дистальных извитых каналцах.

В дистальных отделах нефрона имеются главные клетки и вставочные клетки (последние подразделяются на вставочные клетки типа А, типа В и типа С). Данные клет-

ки расположены в терминальных отделах дистальных извитых каналцев, соединительных каналцах и кортикальных отделах собирательных трубочек.

Главные клетки ответственны за реабсорбцию Na^+ и секрецию K^+ — Рис 3.6. Они содержат электрогенный обменник Na^+/K^+ -АТФазу, расположенную на базолатеральной мембране. Работа Na^+/K^+ -АТФазы обеспечивает низкую внутриклеточную концентрацию Na^+ и более отрицательный внутриклеточный потенциал, поскольку выводит 3 катиона в обмен на поступление двух катионов. Это создает электрохимический градиент для движения Na^+ из просвета каналца в клетку, в основном, при помощи натриевых каналов ENaC. Данное движение Na^+ более быстрое, чем встречный выход K^+ из клетки посредством калиевых каналов ROMK, и быстрее, чем сопутствующая реабсорбция ионов Cl^- (в основном, через межклеточное пространство). Таким образом, реабсорбция Na^+ генерирует отрицательный потенциал в просвете каналца, что стимулирует выход H^+ и K^+ из клетки в просвет каналца. Альдостерон увеличивает реабсорбцию Na^+ путем облегчения его диффузии через ENaC и повышения активности Na^+/K^+ -АТФазы в базальной мембране. Ингибирование работы ENaC (использование амилорида) приводит к невозможности генерировать отрицательный потенциал, что нарушает выведение K^+ .

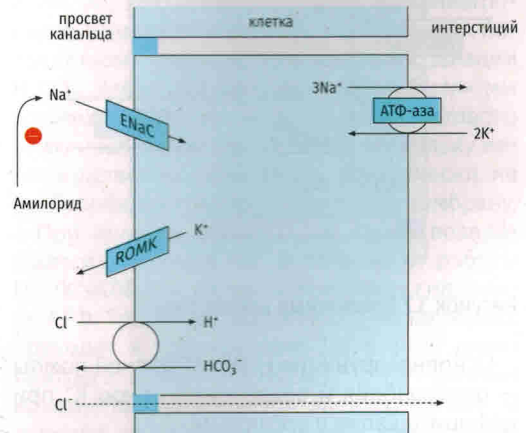


Рисунок 3.6 Главные клетки дистальных отделов нефрона.

Вставочные клетки типа А ответственны за секрецию H^+ . Секреция H^+ в дистальных отделах нефрона создает положительный вольтаж в просвете каналца, но поскольку

11 Метаболический ацидоз с нормальным АП (гиперхлоремический)

Патогенез гиперхлоремического ацидоза	212
Увеличенные потери бикарбоната через ЖКТ	213
Увеличенные потери HCO_3^- , обусловленные почечной дисфункцией	214
Другие причины гиперхлоремического ацидоза	222
Дилуционный ацидоз	222
Диагностика гиперхлоремического ацидоза	223
Лечение гиперхлоремического ацидоза	228
Лечение ПКА	229
Другие причины щелочной мочи	231
ПКА с позиции модели Стюарта	231
Литература	232

При уменьшении количества HCO_3^- для соблюдения электронейтральности необходимо увеличить количество других анионов. Так, HCO_3^- может быть замещен лактатом, анионами кетоновых кислот или анионами экзогенных кислот. При этом вследствие накопления анионов увеличивается АП.

Если потеря HCO_3^- происходит не в результате накопления кислот, а вследствие потерь бикарбоната через ЖКТ или почки, то для поддержания электронейтральности происходит рост основного аниона плазмы – Cl^- . В таком случае наблюдается метаболический ацидоз с нормальным АП — гиперхлоремический ацидоз.

Гиперхлоремический ацидоз возникает в результате причин, разделяемых на несколько групп — **Табл. 11.1**.

Наиболее распространенной причиной гиперхлоремического ацидоза является потеря HCO_3^- через ЖКТ (например, диарея), на втором месте — почечные потери.

Несмотря на то, что гиперхлоремический ацидоз был известен достаточно давно, до последних десятилетий вследствие сложностей в измерении Cl^- плазмы он просто игнорировался.

Таблица 11.1 Причины метаболического ацидоза с нормальным АП

Увеличенные потери HCO_3^- через ЖКТ	<ul style="list-style-type: none"> • Диарея • Свищи поджелудочной железы • Билиарные дренажи • Ворсинчатая аденома • Кишечная непроходимость • Суправезикальный отвод мочи • Ионообменные смолы • Прием внутрь кальция хлорида • Прием внутрь магния сульфата • Злоупотребление слабительными
Увеличенные потери HCO_3^- почками	<ul style="list-style-type: none"> • Почечный канальцевый ацидоз II типа • Увеличенное поступление кислот: инфузия хлорсодержащих растворов (0,9% NaCl, аминокислотные смеси, аргинина гидрохлорид, аммония хлорид) • Прием катионных аминокислот (парентеральное питание – лизин, аргинин, гистидин) • Ацетазоламид • Постгиперкапнический ацидоз
Нарушение выведения ионов H^+	<ul style="list-style-type: none"> • Почечный канальцевый ацидоз I типа • Почечный канальцевый ацидоз IV типа
Смешанные состояния	
Дилуция HCO_3^-	<ul style="list-style-type: none"> • Разведение HCO_3^- / снижение SID при проведении инфузионной терапии

Патогенез гиперхлоремического ацидоза

В ЭЦЖ человека содержится около 58 г Na^+ и 65 г Cl^- . Нормальное отношение (в ммоль/л) Na^+ к Cl^- составляет около 1,4:1, но поскольку в составе диеты мы принимаем данные электролиты в виде поваренной соли NaCl , где количество $\text{Na}^+ = \text{Cl}^-$, то организму требуется экскретировать примерно на 30% больше Cl^- , чем Na^+ . Основным путем выведения Cl^- является почечная экскреция, где с целью сохранения электронейтральности Cl^- выводится вместе с NH_4^+ . При ОПП экскреция Cl^- нарушается, что является причиной метаболического ацидоза на ранних стадиях острой почечной недостаточности (см. «Уремический ацидоз»).

Метаболический ацидоз с нормальным АП может наблюдаться и при повышенном образовании/поступлении кислот при условии, что анионы кислот беспрепятственно экскретируются почками в количестве, превышающем скорость экскреции NH_4^+ — **Рис. 11.1**.

Для соблюдения электронейтральности анион в моче должен сопровождать катион, и как правило, это NH_4^+ . Экскреция NH_4^+ позволяет образовываться новым ионам HCO_3^- , что компенсирует их потерю вследствие буферирования избытка H^+ . Когда количество экскретируемых анионов настолько велико, что превышает количество NH_4^+ , то вместе с анионом начинают экскретироваться другие катионы, в частности Na^+ (см. **Рис. 11.1**). В таком случае потерянный на буферирование водорода HCO_3^- не восполняется, что приводит к развитию ацидоза. Компенсаторно для поддержания электронейтральности происходит рост Cl^- — развивается гиперхлоремия. Такое состояние может наблюдаться при увеличенной экскреции КК (ДКА) или при чрезмерном образовании гиппуровой кислоты (интоксикация толуолом).

Также возможна непрямая потеря HCO_3^- вследствие уменьшения экскреции NH_4^+ , когда аммония недостаточно, чтобы компенсировать величину дневного образования H_2SO_4 при метаболизме серосодержащих аминокислот. Такое явление может наблюдаться у пациентов с ХПН или дистальным ПКА (см. «Дистальный почечный канальцевый ацидоз»).

Экскреция NH_4^+ отражает реакцию почек на увеличение количества метаболических кислот. В просвете канальца NH_3 связыва-

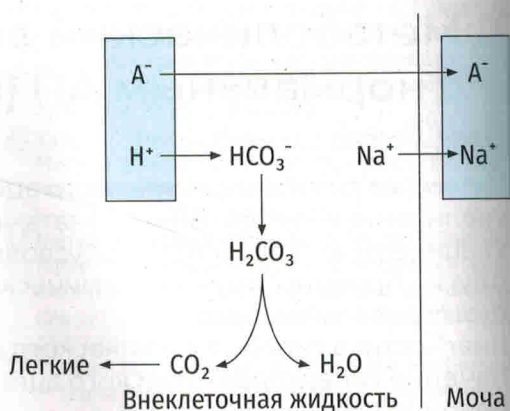


Рисунок 11.1 Показана непрямая потеря HCO_3^- при экскреции увеличенного количества анионов. Анионы экскретируются вместе с ионами Na^+ , что ведет к увеличению хлоремии.

ется с ионом H^+ и образует NH_4^+ , который выводится с мочой. Пациенты с ПКА I типа не могут экскретировать NH_4^+ в количестве, достаточном для выведения продуцируемых в результате метаболизма кислот. Таким образом, несмотря на системную ацидемию, при ПКА I типа экскреция H^+ будет снижена. При наличии системной ацидемии низкая секреция NH_4^+ обусловлена или его сниженным образованием в клетках проксимальных извитых канальцев, или неспособностью почек накапливать и экскретировать NH_4^+ в дистальных извитых канальцах. То есть выведение кислот будет снижено в связи с дефицитом буферов мочи. Такой тип ацидоза также наблюдается в начальных стадиях острой почечной недостаточности, когда происходит уменьшение почечной массы и снижение образования NH_4^+ в оставшихся клетках.

Ацидоз с нормальным АП и гиперхлоремический ацидоз являются синонимами. При этом существует абсолютная гиперхлоремия (Cl^- выше нормы) и относительная гиперхлоремия (Cl^- в норме, но снижена концентрация Na^+ — случаи, где наблюдается снижение SID). Например, увеличение Cl^- свыше 108 ммоль/л является абсолютной гиперхлоремией. Если же натрий плазмы снижен, то даже нормальные значения Cl^- расцениваются как относительная гиперхлоремия. В таком случае лучше руководствоваться показателем SID (снижение SID соответствует гиперхлоремическому метаболическому ацидозу).

Существует много критериев гиперхлоремического ацидоза (ацидоза с нормальным АП), и большинство из них базируется на уровне хлоридов плазмы. Следует отме-

титель, что основным диагностическим критерием должен оставаться SIDa, или BB, т. е. разница между основным катионом и анионом плазмы. Например, если у здорового человека $\text{Na}^+ = 140$ ммоль/л, а $\text{Cl}^- = 100$ ммоль/л, то упрощенно SIDa будет равен 40 мэкв/л (ммоль/л). Если допустить, что $\text{Na}^+ = 143$ ммоль/л, а $\text{Cl}^- = 111$ ммоль/л, то SIDa составит 32 мэкв/л, что также проявится снижением SBE. Такая ситуация часто возникает при внутривенном введении больших количеств изотонического раствора NaCl, содержащего равное количество ионов Na^+ и Cl^- (см. «Инфузионные растворы и КОС»).

Увеличенные потери бикарбоната через ЖКТ

Больше всего бикарбоната находится в содержимом тонкого кишечника (30–50 ммоль/л), желчи (30–40 ммоль/л) и соке поджелудочной железы (60–110 ммоль/л), что обусловлено необходимостью нейтрализации кислого желудочного содержимого.

Когда H^+ из желудка поступает в двенадцатиперстную кишку, под действием секретина в поджелудочной железе (ПЖ) начинает экскретироваться HCO_3^- . Данный HCO_3^- нейтрализует H^+ , уменьшая кислотность содержимого в двенадцатиперстной кишке. Отсюда большие потери содержимого тонкого кишечника или секрета ПЖ (диарея, билиарные дренажи или свищи ПЖ) ведут к дефициту HCO_3^- и развитию гиперхлоремического метаболического ацидоза.

Потеря секрета ПЖ также может возникнуть в результате рвоты, если нарушена функция пилорического отдела желудка. Секрет с повышенным содержанием HCO_3^- может депонироваться в просвете кишечника при кишечной непроходимости.

Потери HCO_3^- при установке назогастральных зондов

Как правило, при потере желудочного содержимого через назогастральный зонд развивается метаболический алкалоз (см. «Метаболический алкалоз»). Однако при тонкокишечной обструкции может преобладать содержимое щелочного секрета ПЖ и желчь, и в таком случае вследствие потерь HCO_3^- может развиваться гиперхлоремический ацидоз.

Метаболический ацидоз и диарея

В норме HCO_3^- эффективно реабсорбируется в кишечнике. Ежедневно со стулом

теряется всего около 30 ммоль HCO_3^- . При ускорении пассажа жидкости по ЖКТ уменьшается время контакта HCO_3^- с мембраной эпителия слизистой оболочки, что приводит к потере бикарбоната. При диарее суточная потеря HCO_3^- может составлять несколько сотен миллимолей. К тому же кишечная микрофлора продуцирует органические кислоты, которые титруют HCO_3^- .

В обычных условиях в кишечнике реабсорбируются практически все ионы Na^+ и Cl^- . Для сохранения электронейтральности их реабсорбция связана с обменной экскрецией H^+ и HCO_3^- в просвет кишечника — **Рис. 11.2**. Ионы Cl^- реабсорбируются в обмен на HCO_3^- посредством $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ обменника, а ионы Na^+ реабсорбируются в обмен на H^+ посредством Na^+/H^+ обменника (NHE). HCO_3^- и H^+ в эпителии кишечника образуются из CO_2 и H_2O под действием фермента карбоангидразы (CAZ).

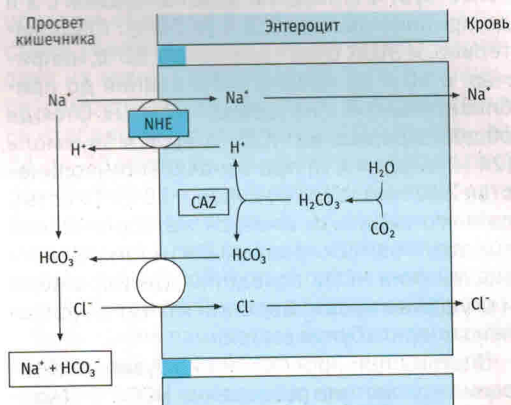


Рисунок 11.2 Обмен ионов в кишечнике.

Эффективность работы $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ обменника выше, чем Na^+/H^+ обменника, т. е. при большом количестве Na^+ и Cl^- в кишечнике часть Na^+ не будет успевать подвергаться реабсорбции и будет теряться со стулом вместе с HCO_3^- для поддержания электронейтральности. Так, у пациентов с холерой содержание HCO_3^- , Na^+ и Cl^- в стуле составляет 40–45 ммоль/л, 140 ммоль/л и 10–115 ммоль/л соответственно.

Еще одной причиной потери бикарбоната через ЖКТ является ворсинчатая аденома, секретирующая жидкость с большим количеством HCO_3^- . В некоторых случаях HCO_3^- плазмы может снизиться до 10 ммоль/л. Интересно, что при ворсинчатой аденоме может наблюдаться как гиперхлоремический ацидоз вследствие потерь HCO_3^- , так и метаболический алкалоз, если доминируют потери Cl^- .