

## Физиологические и патофизиологические принципы инфузионной терапии

Глумчер Ф.С., Клигуненко Е.Н., Кравец О.В.

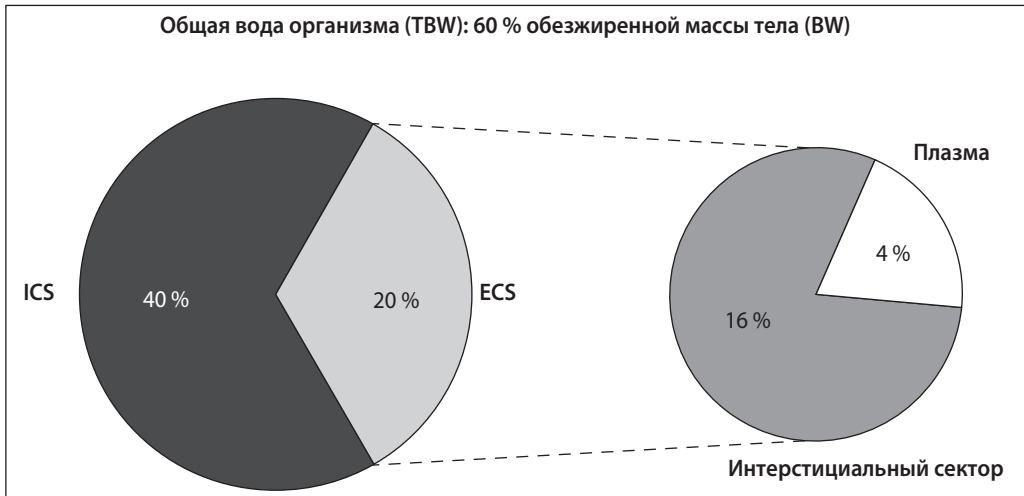
Когда на Земле появились многоклеточные организмы, которые развились из примитивных морских одноклеточных, они несли с собой свое собственное внутреннее море, или внеклеточную жидкость (ECF), в которой их клетки могли существовать в постоянной химической среде. Французский физиолог Клод Бернар назвал это *milieu interieur*, средой, в которой клетки сохраняют свою энергетическую способность выводить натрий и вводить калий с поддержанием заряда мембран.

### 2.1. Распределение воды в организме

Общая вода организма (TBW) составляет 60 % обезжиренной массы тела. Процент воды более низкий у людей с ожирением, так как жировая ткань содержит меньше воды, чем тощая ткань. Также более низкий процент воды у женщин по сравнению с мужчинами из-за относительно большего количества жировой ткани у женщин. У здорового человека ежедневные колебания TBW являются небольшими (0,2 %) и точно уравниваются механизмом жажды, то есть потреблением воды, и баланса жидкости, который контролируется системами ренина-ангиотензина, антидиуретического гормона и предсердного натрийуретического пептида (ANP) [1].

TBW можно разделить на жидкостные компартменты, которые состоят из внутриклеточного пространства, или компартмента (ICS), который составляет приблизительно 40 % BW (у человека массой 70 кг — 28 л); внеклеточного пространства (ECS) — приблизительно 20 % BW, то есть до 14 л воды. Внеклеточный сектор может быть далее разделен на интерстициальный (приблизительно 16 % BW — 11 л) и внутрисосудистый — плазму (приблизительно 4 % BW, или 3 л). Отношение внутритканевого пространства к воде плазмы, таким образом, равняется 4 : 1 (рис. 2.1). Объем крови, или внутрисосудистое пространство (IVS), составляет 7–8 % BW. 45 % объема крови представляют эритроциты.

В организме есть также небольшое количество трансцеллюлярной жидкости, например внутриглазной, секрета желудка и кишечника, и цереброспинальная жидкость (рис. 2.1).



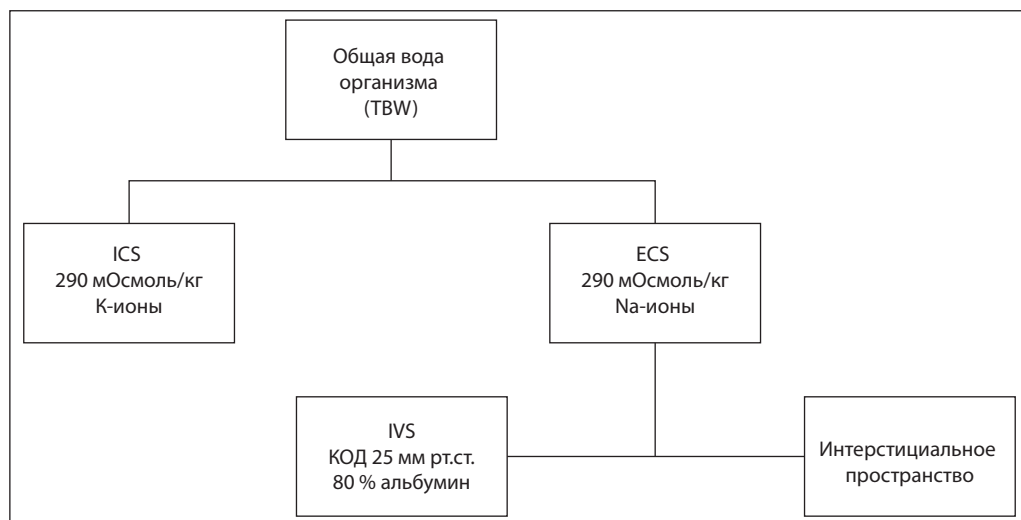
**Рисунок 2.1. Жидкостные компартменты организма: ICS — внутриклеточное пространство; ECS — внеклеточное пространство; IVS — внутрисосудистое пространство; BW — масса тела; Hct — гематокрит [2]**

Общая вода организма может быть оценена при использовании методов разведения радиоизотопных материалов. Меченная изотопами вода с использованием дейтерия или трития распространяется через компартменты. Измерение объема внеклеточной жидкости требует, чтобы используемый маркер пересекал капиллярную мембрану, но не клеточные мембраны. Меченные изотопом ионы сульфата ( $^{35}\text{SO}_4$ , 22) или бромида ( $^{82}\text{Br}_2$ ) обычно используются в качестве внеклеточных радиоактивных индикаторов. Объем внутриклеточной жидкости (ICF) вычисляется косвенно, путем вычитания ECV из TBW. Внутрисосудистый объем может быть измерен с использованием меченного изотопом альбумина или с применением краски синего Эванса. Объем внутритканевой жидкости вычисляется путем вычитания внутрисосудистого объема из ECV.

## 2.2. Осмолярность (мОсмоль/л) и осмоляльность (мОсмоль/кг $\text{H}_2\text{O}$ )

Вода тела распределяется в пределах различных компартментов по принципу осмоса (рис. 2.2), который основан на определенных осмотически активных веществах, для которых полупроницаемы формирующие барьер мембраны [3]. Так как клеточная мембрана плохо проницаема для ионов, поддерживается осмотическое равновесие.

Осмотическое давление в ECS и ICS приблизительно равняется 290 мОсмоль/кг  $\text{H}_2\text{O}$  (осмолярность — концентрация в растворителе); в человеческой плазме это значение эквивалентно осмолярности (концентрация в объеме) и составляет приблизительно 310 мОсмоль/л. ECS и ICS различаются прежде всего по концентрациям ионов натрия ( $\text{Na}^+$ ) и калия ( $\text{K}^+$ ). Высокая концентрация  $\text{Na}^+$  в ECS (142 ммоль/л) и  $\text{K}^+$  (4,3 ммоль/л) главным образом ответственна за поддержание внеклеточного объема, в то время как высокая концентрация  $\text{K}^+$  в ICS



**Рисунок 2.2. Осмоляльность жидкостей организма: ICS 290 мОсмоль/кг (главным образом за счет ионов  $K^+$ ) [2]; ECS 290 мОсмоль/кг (главным образом за счет ионов  $Na^+$ ), ICS — внутриклеточное пространство; ECS — внеклеточное пространство; IVS — внутрисосудистое пространство; КОД — коллоидно-осмотическое давление**

(139 ммоль/л) и  $Na^+$  (12 ммоль/л) является предпосылкой для поддержания мембранного потенциала клетки. Капиллярный эндотелий свободно проницаем для воды и электролитов, и поэтому осмотическое давление, которое обусловлено в основном электролитами, не может обеспечивать удержание жидкости во внутрисосудистом пространстве и потому не обеспечивает внутрисосудистый объем. Сохранению жидкости во внутрисосудистом секторе способствует специальный тип осмоса — коллоидно-осмотическое давление (КОД), которое обусловлено белками, поскольку они в норме почти не проникают через эндотелий.

КОД IVS приблизительно составляет 25 мм рт.ст. (80 % обеспечивается альбумином). При идеальных обстоятельствах капиллярный эндотелиальный покров является малопроницаемым для плазменных белков и подобных макромолекул, таким образом обеспечивая абсорбцию воды в просвет капилляра, поскольку во внутритканевом пространстве КОД приблизительно 5 мм рт.ст. КОД IVS поддерживает внутрисосудистый объем и предотвращает перемещение жидкости во внутритканевое пространство, при условии что барьерная функция капилляра интактна. Альбумин — самый важный плазменный белок и обеспечивает приблизительно 80 % плазменного КОД.

Различные компартменты тела находятся в осмотическом равновесии, если количество изосмотически активных частиц (osmoles) в пределах водного пространства уравновешено. Например, свободно проникающая через клеточную мембрану глюкоза находится в равновесии между эритроцитами (содержание воды 71 %) и плазмой (содержание воды 94 %), если концентрация в этом конкретном водном пространстве равная.

Из физиологических соображений расчет лучше проводить на один килограмм воды, то есть определять осмоляльность (мОсм/кг  $H_2O$ ), так как расчет на один литр эритроцитов или один литр плазмы дал бы результат в совсем других концентрациях, несмотря на то что на самом деле существует равновесие.

Действительно, экспериментальные данные продемонстрировали, что во всех жидкостях организма, включая и эритроциты (ICS, ECS), никогда не происходят значительные отклонения в осмоляльности от плазменной осмоляльности субъекта больше чем на 1 мОсм/кг  $H_2O$  [4].

Различия между теоретической и актуальной осмолярностью и осмоляльностью можно продемонстрировать на примере плазмы.

Теоретическая осмолярность плазмы 291 мОсм/л может быть вычислена путем добавления всех осмотически активных веществ в расчете на 1 л плазмы. С учетом содержания воды 94 % теоретическая осмоляльность будет составлять 310 мОсм/кг  $H_2O$ . Это значение больше фактического, потому что доступное водное пространство на 6 % меньше. Так как электролиты, особенно натрий и хлор, являются осмотически активными только частично — 92,6 % для натрия и хлора (осмотический коэффициент 0,926) [5], фактическая (реальная) осмоляльность ниже: 287 мОсм/кг  $H_2O$ . Сравнение со взвешенным фактическим нормальным значением осмоляльности плазмы 288 мОсм/кг  $H_2O$  показывает, что осмоляльность и осмолярность плазмы, оказывается, фактически идентичны случайно. Это совпадение, по-видимому, объясняет часть противоречий в медицинской литературе. Теоретическая осмолярность 0,9% раствора натрия хлорида 308 мОсм/л (154 мОсм/л натрия и 154 мОсм/л хлора) и его осмотический коэффициент 0,926, а осмоляльность этого раствора составляет 286 мОсм/кг  $H_2O$ . Осмоляльность обычно измеряется с использованием двух ориентиров через депрессию точки замерзания (FPD): дистиллированная вода (0 мОсм/кг  $H_2O$ ) с FPD 0 °С и 1 осмоляльный раствор маннитола (1,000 мОсм/кг  $H_2O$ ) с FPD 1,86 °С.

### **Физиологическое нормальное значение осмоляльности**

Нормальное значение фактической осмоляльности плазмы составляет  $288 \pm 5$  мОсм/кг воды с колебаниями только 1,8 %; среднее взвешенное криоскопическое значение проверили в общей сложности у 181 субъекта [6, 7]. Если осмоляльность крови должна быть измерена из практических соображений, отклонение от плазменного значения составляет не более 0,5 % [8].

Эта нормальная величина была подтверждена многими авторами: сообщаемое среднее значение  $286,0 \pm 0,9$  [9], или  $290,0 \pm 4,7$  [10], или 289 мОсм/кг воды [11]. Кроме того, о нормальном диапазоне 285–295 мОсм/кг воды сообщают другие авторы [12]. Было продемонстрировано изменение осмоляльности с возрастом [13]: ее значение увеличивается немного — с 288 (в 20 лет) до 298 мОсм/кг воды (в 65 лет), но результаты более ранних исследований предполагают, что эти изменения не имеют клинической значимости.

### **Осмоляльность *in vivo* против *in vitro***

Могут быть различия между осмоляльностью измеренной в/в жидкости *in vitro* (лаборатория) и ее эффектом *in vivo* (пациент). Некоторые авторы использовали термин «тоничность», чтобы описать это понятие: гипертонические растворы вытягивают воду из клетки, в то время как гипотонические растворы увеличивают объем внутриклеточной жидкости.

Самый простой пример — 5% раствор глюкозы (декстроза). Теоретически он содержит 278 ммоль на 1 л раствора. Его осмолярность поэтому равна 278 мОсм/л. С учетом содержания воды 97 % и осмотического коэффициента 1,013 (явно от-

личающегося от такового у 0,9% раствора NaCl) [5] у 5% раствора глюкозы фактическая осмоляльность достигает 290 мОсм/кг воды, и поэтому этот раствор является изотоническим. Инфузия его, однако, оказывает тот же эффект, что и инфузия чистой воды, так как глюкоза быстро метаболизируется внутри клетки, оставляя воду во внеклеточном секторе.

Если в/в жидкость содержит 24 ммоль/л лактата или ацетата в качестве замены гидрогенкарбоната, осмоляльность не изменится, потому что внутриклеточный метаболизм лактата или ацетата сопровождается эквимолярной продукцией 24 ммоль/л гидрогенкарбоната и средняя осмоляльность остается неизменной. Если, однако, раствор содержит, например, 5 ммоль/л малата в качестве замены гидрогенкарбоната, его осмоляльность будет увеличена на 5 мОсм/л после метаболизации малата, так как на каждую молекулу малата вырабатывается две молекулы гидрогенкарбоната (см. ниже).

## 2.3. Гидробаланс

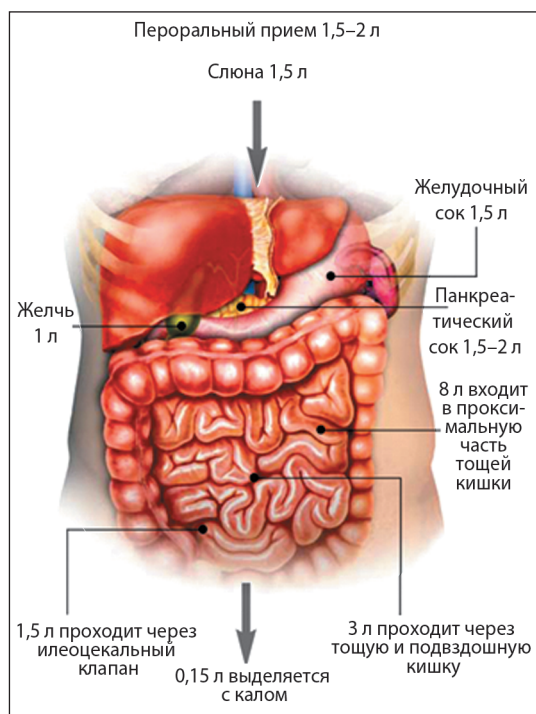
Клинически большое значение имеет определение суточного баланса жидкости в организме, который в значительной степени зависит от обмена жидкости и электролитов между ECF и желудочно-кишечным (гастроинтестинальным) путем, вовлекающим активную секрецию и реабсорбцию пищеварительных соков (рис. 2.3). У здорового человека постоянный обмен между этими отделами и важные физиологические механизмы гарантируют постоянный *внутренний баланс жидкости*.

В табл. 2.1 приведена схема обеспечения суточного баланса жидкости у здорового человека.

Всего в сутки в организм поступает в норме 25–35 мл/кг воды, натрия — 0,9–1,2 ммоль/кг и калия — 1 ммоль/кг.

Внешний жидкостный баланс обычно рассматривают как разницу в поступлении и выделении воды между организмом и окружающей средой, болезнь также может нарушать и внутренний баланс между различными компартментами жидкости организма, например между внутрисосудистыми и внутритканевыми компонентами ECF, между ICF и ECF и между ECF и содержимым кишок и других внутренних компартментов [14].

*Внешний баланс жидкости и электролитов* между организмом и внешней средой определяется всасыванием жидкости и электролитов и выделением жидкости почками, желудочно-кишечным трактом, кожей и легкими (последние — неопределяемые потери).



**Рисунок 2.3. Обмен жидкости в ЖКТ [14]**

**Таблица 2.1. Приблизительный суточный баланс воды у здорового человека [14]**

| Поступление жидкости, мл                                |      | Выделение жидкости, мл              |      |
|---|------|-------------------------------------|------|
| Вода с питьем   | 1200 | Моча                                | 1500 |
| Вода с твердой пищей                                    | 1000 | Потеря жидкости через кожу и легкие | 900  |
| Метаболическая вода в результате оксидативных процессов | 300  | Кал                                 | 100  |

**Таблица 2.2. Содержание основных электролитов в секретлируемых средах организма [14]**

| Секретируемая среда          | Na <sup>+</sup> (ммоль/л) | K <sup>+</sup> (ммоль/л) | Cl <sup>-</sup> (ммоль/л) |
|------------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Слюна                        | 40                        | 20                       | 40                        |
| Желудочное содержимое        | 70–120                    | 10                       | 100                       |
| Желчь                        | 140                       | 5                        | 100                       |
| Секрет поджелудочной железы* | 140                       | 5                        | 75                        |
| Содержимое тонкой кишки      | 110–120                   | 5–10                     | 105                       |
| Диарея (взрослые)            | 120                       | 15                       | 90                        |
| Перспирация                  | 30–70                     | 0–5                      | 30–70                     |

**Примечание:** \* — секрет поджелудочной железы содержит 50–70 ммоль/л иона гидрогенкарбоната.

Внешний и внутренний баланс может быть нарушен при болезни, важно понять патофизиологические процессы нарушений, которые могут встречаться у пациентов с разной патологией, а также знать, сколько электролитов теряется при патологических потерях (табл. 2.2).

## Поступление жидкости

Исходная потребность в жидкости у нормотермического взрослого человека с нормальным уровнем метаболизма составляет 1,5 мл/кг/час [15].

В нормальных условиях большая часть жидкости поступает через рот, при этом необходимо помнить, что твердая пища содержит немного воды и электролитов. Есть вода, которая образуется в процессе метаболизма, так как конечными продуктами аэробного гликолиза пищевых продуктов являются вода и CO<sub>2</sub>. Эта метаболическая вода — маленький, но заметный вклад в водный баланс.

Объемом потребления воды управляет ощущение жажды, которое вызывает всякий раз, когда наш водный баланс отрицателен из-за недостаточного поступления или увеличения потерь воды. Она может также быть вызвана высоким содержанием соли в пище, что требует дополнительного поступления воды для поддержания нормальной концентрации натрия в ECF и осмоляльности в нормальном диапазоне.

Хотя у пожилых людей механизм жажды может становиться замедленным, он в целом гарантирует необходимое поступление воды, которое соответствует потребностям, поддерживая нулевой баланс, при котором поступление эквивалентно потерям, и обеспечивает физиологическую осмоляльность (280–290 мосмоль/кг).

Больше столетия назад Клод Бернар ввел термин «облигаторный объем», чтобы описать минимальный объем мочи, необходимый для экскреции с мочой об-

разующихся метаболитов для предотвращения их накопления в крови. Это понятие подразумевает необходимый объем потребляемой жидкости, достаточный для сбалансирования неопределяемых или других потерь и удовлетворения потребности почек, при этом поступление дополнительного или чрезмерного объема жидкости не имеет никакого преимущества. Действительно, чрезмерное поступление жидкости и электролитов может быть опасным при определенных обстоятельствах (см. ниже) и нарушать способность почек экскретировать избыток воды и поддерживать нормальный баланс. Избыточное поступление соли и воды клинически проявляется в виде отека, когда объем ECF увеличен не менее чем на 2–3 л [14].

## Выделение жидкости

Неопределяемые потери — испарение воды через легкие и кожу — происходят постоянно, без нашего участия в этом процессе. В умеренном климате количество неопределяемых потерь составляет 0,5–1 л/день. В теплом климате, во время лихорадки или при физической нагрузке организм дополнительно теряет жидкость с потом, который содержит до 50 ммоль/л соли.

Гастроинтестинальные потери: обычно кишечник очень эффективно абсорбирует воду и электролиты, так что потеря жидкости с калом составляет всего 100–150 мл/сут, хотя в условиях болезни она может быть значительно увеличена (табл. 2.3, рис. 2.3) [16].

Почка — это главный орган, который регулирует водный и электролитный баланс, а также экскретирует ненужные продукты метаболизма, например мочу. Эта функция почек обеспечивается различными сенсорами гидростатического и осмотического давления и регуляцией уровня секреции гормонов.

Незначительные ежедневные колебания в потреблении воды и соли обеспечивают минимальные изменения в плазменной осмоляльности, которую определяют осморцепторы. В результате увеличение осмоляльности вызывает чувство жажды, а также изменение почечной экскреции воды и соли. Если возникает угроза потери крови или объема ECF вследствие патологических потерь, рецепторы объема способствуют противоположному эффекту (см. ниже). В условиях большого изменения объема уменьшается способность почек корректировать осмоляльность, что может быть очень важным в некоторых клинических ситуациях.

### Регуляция водного баланса

Осморцепторы, которые реагируют на осмоляльность плазмы, расположены в гипоталамусе и сигнализируют в гипофиз, увеличивая или уменьшая секрецию вазопрессина или антидиуретического гормона (ADH). Разведение ECF, включая плазму, потребление воды или жидкости с более низкой осмоляльностью, чем плазма, уменьшают секрецию ADH, чтобы почки экскретировали больше свободной воды и более разведенную мочу. Наоборот, при обезвоживании ECF, когда она становится более концентрированной, повышается секреция ADH и почечные канальцы реабсорбируют больше воды, экскретируя более концентрированную мочу. В ответ на обезвоживание нормальные почки могут увеличивать концентрацию мочевины в моче до ста раз, так что диурез снижается всего до 500 мл мочи.

При наличии водного дефицита повышается содержание мочевины в плазме и моче, или отношение осмоляльности, поэтому этот показатель отражает кон-

центрационную способность почек. Возраст и болезни могут ухудшить концентрационную способность почек, вследствие чего становится необходим больший объем мочи для экскретирования такого же количества ненужных продуктов. Также, если белковый катаболизм увеличивается вследствие высокого потребления белка или повышенного катаболизма, больший объем мочи необходим, чтобы экскретировать увеличенное количество мочевины.

Чтобы оценить почечную функцию, важно измерение и диуреза, и концентрации (осмоляльность), и основных метаболических маркеров. Если сывороточная концентрация мочевины и креатинина неизменна и нормальна, то диурез за предыдущие 24 часа был достаточным, потребление жидкости соответствовало потребности, и *volume obligatoire* был достигнут.

## Вода

Структуры, которые реагируют на изменения в осмоляльности плазмы (осморепторные), расположены в гипоталамусе и задней доле гипофиза, в результате увеличивается или уменьшается секреция вазопрессина, который способствует реабсорбции воды в канальцах почек. Разведение ECF при применении гипоосмолярной жидкости вызывает снижение секреции АДГ, в результате в дистальных канальцах почек увеличивается экскреция воды и снижается удельная плотность мочи (этот эффект требует разрешающего эффекта глюкокортикоидов на дистальные канальцы и поэтому может снижаться при надпочечниковой недостаточности — одна из причин гипонатриемии при болезни Аддисона). Наоборот, обезвоживание приводит к повышению концентрации ECF, увеличению секреции АДГ и реабсорбции воды в почечных канальцах, повышая концентрацию мочи. В ответ на обезвоживание нормальная почка может увеличивать концентрацию мочи в сто раз, со снижением диуреза до 500 мл мочи в сутки [18].

В условиях недостатка воды отношение осмоляльности мочи к осмоляльности плазмы является показателем концентрационной способности почек. Возраст и болезни могут ухудшить эту способность почек, в результате требуется больший объем мочи для экскреции такого же количества ненужных метаболитов. Также, если увеличивается распад белка вследствие его высокого потребления или повышенного катаболизма, необходим больший объем мочи для выведения возросшего количества метаболитов.

Если концентрации креатинина и мочевины остаются в нормальном диапазоне, то можно считать, что диурез за предыдущие 24 часа является достаточным и *обязательный объем* был достигнут.

## Патофизиологические эффекты на водный баланс

Болезнь и травма изменяют водный и электролитный баланс, вызывая такие последствия:

- неопределенные метаболические ответы на стресс (особенно на тяжелую болезнь или травму);
- нарушение функции определенного органа, или системную дисфункцию, или непредсказуемый ответ на действие лекарственных средств;
- изменение водного или электролитного баланса в результате очень ограниченного рациона питания или недоедания.



## 2.4. Регуляция обмена натрия

Так как поддержание объема ECF и его отношение к общей воде организма в значительной степени зависят от осмотического эффекта  $\text{Na}^+$  и сопровождающих его анионов, важно, чтобы почки поддерживали  $\text{Na}^+$ -баланс в узких пределах. Если возникает дефицит натрия, снижается объем ECF и плазмы. Тогда активируются рецепторы давления в кровеносной системе и они стимулируют секрецию ренина почкой. Этот гормон стимулирует секрецию альдостерона надпочечниками, который действует на почечные каналцы, увеличивая реабсорбцию натрия.

Наоборот, если абсорбция  $\text{Na}^+$  является чрезмерной, продукция ренина-альдостерона подавляется, стимулируя экскрецию большего количества  $\text{Na}^+$ , пока не восстанавливается нормальный баланс. Механизм для сохранения натрия чрезвычайно эффективен, и почка может уменьшить концентрацию  $\text{Na}^+$  в моче до  $< 5$  ммоль/л. С другой стороны, даже здоровые почки не спешат экскретировать лишней натрий, возможно, потому, что человеческая физиология формировалась в горячем климате Африки с низким потреблением натрия. Ответ предсердного натрийуретического пептида на ИТ, кажется, связан больше с объемом (стретч-рецепторы правого желудочка), чем с нагрузкой натрием по существу.

Механизм для поддержания баланса натрия может быть нарушен болезнью, что приводит к дефициту  $\text{Na}^+$ , к чрезмерной реабсорбции натрия, сопровождается отеками и чревато неблагоприятным исходом болезни.

## 2.5. Регуляция обмена калия

Во внеклеточной жидкости организма содержится небольшое количество  $\text{K}^+$ , но его концентрация должна поддерживаться в узких пределах (3,5–5,3 ммоль/л), чтобы избежать риска мышечной дисфункции или потенциально фатальных кардиальных событий. Это достигается путем обмена  $\text{K}^+$  в почечных каналцах на  $\text{Na}^+$  или  $\text{H}^+$ , что позволяет экскретироваться большему или меньшему количеству  $\text{K}^+$ . В условиях его дефицита реабсорбция иона  $\text{H}^+$  ухудшается, что приводит к гипокалиемическому алкалозу [17].

Нормальный уровень калия не свидетельствует об отсутствии его дефицита в организме. Для восполнения потерь калия вводят инфузатом до 40 ммоль в 100 мл раствора в центральную вену со скоростью 25–50 мл/час. Если возможно, восполнять калий лучше перорально.

Потери калия во время тяжелой болезни и повреждения не только вторичны по отношению к повышенной экскреции кортизола и уровню альдостерона, но также и к катаболизму гликогена и белка. Поскольку внутриклеточный белок расщепляется и составляющие его аминокислоты выходят из клеток, теряются внутриклеточные отрицательные ионы, и  $\text{K}^+$ , с его положительными зарядами балансирования, убывает в ECF и затем экскретуруется. В ситуациях, когда резко возрастает катаболизм и ухудшается почечная функция, отток  $\text{K}^+$  из клеток может превысить возможность почек его экскретировать, вызывая опасную гиперкалиемию. С другой стороны, в фазе выздоровления, когда анаболизм внутриклеточного белка и гликогена восстанавливается, внутриклеточный  $\text{K}^+$  снова приходит к норме, и его потребление должно быть увеличено, чтобы предотвра-

тить развитие гипокалиемии и способствовать экскреции вероятного общего избытка натрия в организме.

Недоедание распространено среди пациентов, находящихся в стационаре в результате болезни или травмы. Это может оказывать неопределенные эффекты на водный и электролитный статус и обмен, так как голодание сопровождается ухудшением функции мембранных насосов с последовательным движением большего количества натрия и воды в клетки, в то время как одновременно калий, магний, кальций и фосфаты выходят из клеток и экскретируются почками.

## 2.6. Неспецифические изменения водно-электролитного баланса вследствие болезни и травмы

В 1930-х годах Cuthbertson [18] описал метаболические изменения, которые происходят в ответ на повреждение (включая операцию и сепсис), в частности повышается уровень метаболизма и белковый распад, что требуется для заживления. Эти изменения, как позже выяснили, происходили в результате нейроэндокринного обмена и изменений активности цитокинов в течение трех фаз. Фаза *ebb*, шока, кратковременная и изменяется при реанимации. Затем наступает фаза *flow*, или катаболическая фаза, длительность и интенсивность которой зависит от серьезности повреждений и их осложнений. Поскольку воспаление стихает, начинается фаза выздоровления, или анаболическая фаза. Эти метаболические изменения сопровождаются изменением водного и электролитного обмена. Во время фазы *flow* увеличивается продукция АДГ, кортизола и альдостерона, особенно если эти изменения сопровождаются кровопотерей или снижением объема ЕСФ. Они приводят к сохранению натрия и воды с потерей калия, но если нарушается способность экскретировать избыток натрия и воды, увеличивается ЕСФ и развиваются отеки.

Эти неопределенные ответы подразумевают, что олигурия — нормальный ответ в контексте тяжелой болезни или травмы, и, следовательно, наличие олигурии не обязательно указывает на необходимость увеличить потребление натрия и воды или плазмозаменителей, если нет относительного внутрисосудистого дефицита объема, например в результате послеоперационного кровотечения. Действительно, сохранение натрия и воды после повреждения может характеризоваться как естественный способ любой ценой поддерживать ЕСФ и циркулирующий объем. Это также объясняет, почему больные могут быть так легко перегружены чрезмерным в/в введением натрия и воды во время фазы *flow*. В результате применения избыточного количества воды или гипотонических растворов легко может развиваться гипонатриемия. Важно поэтому применять кристаллоиды не только в правильном объеме, но и в адекватной концентрации, тем более что почки не способны исправить ошибки ИТ даже при отсутствии их значительного острого повреждения или другой почечной патологии. Фаза выздоровления после тяжелой болезни или травмы характеризуется возвращением не только анаболизма, но и способности экскретировать лишние натрий и воду, которые были накоплены. Эти периоды называли фазой ретенции натрия и фазой натриевого диуреза после повреждения.

## 2.7. Гиперосмолярность

Во многих классических ситуациях, как известно, происходит значительное увеличение осмоляльности плазмы с очень высокой смертностью. Самый типичный пример — гиперосмолярный гипергликемический некетонический синдром (HHS) (гиперосмолярная кома), который может развиваться при диабете и сопровождается почти 50% смертностью. Он является следствием выраженной гипергликемии, которая вызывает соответствующее повышение уровня осмотической гипертонии. Нарушение сознания начинается при концентрации глюкозы приблизительно 35–45 ммоль/л или плазменной осмоляльности 325–335 мОсмоль/кг воды и является следствием осмотической гипертонии, а не гипергликемии, как принято думать [19]. При этом состоянии, однако, осмотическая гипертония часто связана с повышением уровня лактата и  $\beta$ -гидроксibuтирата и меньше — с повышением уровня глюкозы [20]. И при HHS, и при DKA смертность четко коррелирует с плазменной осмоляльностью — с самой большой прогностической ценностью у детей [21].

Гиповолемический шок (острое кровотечение с гипотензией) также часто сопровождается гипергликемией с осмотической гипертонией [22]. В модели на животных, как обнаружено, эта гипертония являлась следствием увеличения продукции адреналина с последующим глюконеогенезом в печени [23].

По другой гипотезе, повышение уровня лактата приводит к гипергликемии через печеночный глюконеогенез [24] (в модели на животных); вызванное адреналином увеличение внеклеточной осмоляльности пропорционально потере крови и обнаруживается при большой кровопотере [25]. У пациентов с политравмой смертность тесно связана с осмотической гипертонией [24, 26]. Фактически больные, которые выживут и которые умрут, могут быть дифференцированы по их уровню осмотической гипертонии: различие между выжившими и умершими составляет 5 мОсмоль/кг воды при остром инсульте [27], 15 мОсмоль/кг воды при политравме [28] и 25 мОсмоль/кг воды при других заболеваниях [29].

## 2.8. Эффекты нарушенного питания

Определенная степень недоедания часто встречается у людей во время болезни или травмы, особенно у тех, кому, возможно, необходима в/в ИТ. Уменьшенный или неадекватный рацион питания может резко изменять функции клетки, что включает нарушение работы мембранных насосов. При этом калий выходит из клеток и экскретируется с мочой, в то время как натрий и вода поступают в клетки. Неполноценно питающиеся люди и даже те, у которых есть избыточный вес, но в анамнезе отмечаются недавние эпизоды голодания, могут иметь пониженное содержание калия в организме и более высокое содержание соли и воды. Это делает их потенциально уязвимыми перед неадекватной ИТ, тем более что недоедание может также вызвать уменьшение кардиального резерва, снижение почечной способности экскретировать соль и воду и дефицит определенных витаминов.

При неполноценном питании существует риск перегрузки натрием и водой вместе с истощением запасов калия в организме, фосфатов, магния и кальция. Эти изменения часто не диагностируются, поскольку плазменные уровни могут

оставаться нормальными. Самые важные проблемы, вызванные этими изменениями в связи с назначением в/в жидкости и электролитов, возникают, когда неполноценное питание компенсируется только в/в введением глюкозы. Поступление глюкозы вместе с продукцией инсулина может полностью изменить депрессию мембранных насосов, приводя к клеточному поглощению калия, фосфата, магния и кальция с потенциально опасными падениями плазменных уровней. Одновременно существует движение натрия и воды из клеток в кровь, изменение перераспределения вводимой в/в жидкости, что часто не учитывается. Так как у неполноценно питающихся людей, возможно, уменьшается кардиальный резерв, может возникнуть потенциально летальная перегрузка жидкостью и кардиальная нестабильность. Эти проблемы известны как refeeding-синдром (методы его профилактики и лечения приводятся в специальных руководствах).

## 2.9. Инфузионная терапия и кислотно-основной баланс

Только в начале 1980-х годов созданная канадским ученым П. Стюартом расширенная физико-химическая модель кислотно-щелочного равновесия (КОС) сформировала научную концепцию проведения инфузионной терапии с управляемым влиянием на КОС, или управляемой ИТ. Новая трактовка давно существующих физико-химических понятий не исключает классической оценки КОС (научные школы Бостона и Копенгагена), обеспечивает логично обоснованный и доступный для клиники прогноз эффектов инфузии.

Физиологической основой модели П. Стюарта является взаимосвязь степени диссоциации воды и изменений КОС в жидкостных средах организма. По утверждению Стюарта, молекула воды:

— может рассматриваться как наиболее простая форма кислотно-щелочной системы;

— является основным и неисчерпаемым источником ионов  $H^+$  ( $2H_2O = H_3O^+ + OH^-$ , в дальнейшем ионы  $H_3O^+$  принимаются за ионы  $H^+$ ).

Важнейшим элементом является постоянная диссоциации воды ( $K'w$ ), которая приравняется к  $10^{-14}$  мэкв/л и зависит от ионного состава раствора и температуры.

$$H^+ \cdot OH^- = K'w = 10^{-14} \text{ мэкв/л.}$$

Физиологически все вещества в организме находятся в растворенном состоянии. Объясняя закономерности влияния инфузионных растворов на КОС (принимая во внимание как гидроэлектролитные, так и кислотно-щелочные характеристики), П. Стюарт выделил следующие составляющие биологических жидкостей:

а) вода — слабо диссоциирующий растворитель с высокой моляльностью ( $\sim 55,5$  моль/кг $^{-1}$ );

б) сильные ионы — химические вещества, всегда и полностью диссоциирующие в растворе. Существуют в виде заряженных форм и не возвращаются в исходное состояние. К неорганическим сильным ионам относят  $Na^+$ ,  $Cl^-$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{++}$ ,  $Mg^{++}$ , к органическим — лактат;

в) слабые ионы — химические вещества, частично диссоциирующие в растворе. К ним относят:

—  $\text{CO}_2$  и ассоциированные с ним ионы (летучие):

—  $[\text{H}^+] \cdot [\text{HCO}_3^-] = K_c \cdot p\text{CO}_2$  (равновесие диссоциации  $\text{CO}_2$ );

—  $[\text{H}^+] \cdot [\text{CO}_3^{2-}] = K_c \cdot [\text{HCO}_3^-]$  (равновесие диссоциации бикарбоната), где  $K_c$  — константа диссоциации углекислого газа;

— слабые кислоты (нелетучие):  $\text{HA} \leftrightarrow \text{H}^+ + \text{A}^-$ . Неполная диссоциация подразумевает, что раствор содержит слабую кислоту и продукты ее диссоциации. Слабые кислоты в организме представлены альбуминами и фосфатами. Равновесие диссоциации может быть представлено следующим образом:  $[\text{H}^+] \cdot [\text{A}^-] = K_A \cdot [\text{HA}]$ , где  $K_A$  — константа диссоциации для слабой кислоты;

г) неэлектролиты — вещества, которые в водном растворе никогда не диссоциируют до ионов, не имеют заряда и, как следствие, формируют осмоляльность раствора.

Различие между неэлектролитами, сильными и слабыми ионами определяется константой диссоциации этих веществ:

— неэлектролиты —  $K_d < 10^{-12}$  мэкв/л;

— слабые электролиты —  $10^{-4} < K_d < 10^{-12}$  мэкв/л;

— сильные электролиты —  $K_d > 10^{-4}$  мэкв/л.

Усиление или ослабление диссоциации биологических водных растворов регулируют:

— зависимые переменные ( $\text{H}^+$ ,  $\text{HCO}_3^-$ ), значения которых регулируются непосредственно системой КЩС с целью поддержания химического баланса внутри нее;

— независимые переменные ( $p\text{CO}_2$ ,  $\text{SID}$ ,  $\text{A}_{\text{tot}}$ ), значения которых определяют внешние по отношению к системе КЩС процессы или состояния. Среди последних — респираторная независимая переменная, или парциальное давление углекислого газа в растворе ( $p\text{CO}_2$ ), которое регулируется альвеолярной вентиляцией, активностью хеморецепторов и продукцией  $\text{CO}$ .

К метаболическим независимым переменным относят:

—  $\text{SID}$  (strong ion difference), или разницу сильных ионов в растворе (контролируется мочевыделительной системой и представляет собой разницу сумм сильных катионов и сильных анионов в растворе);

—  $\text{A}_{\text{tot}}$  (total weak acid concentration), или общую концентрацию слабых кислот в растворе (контролируется печенью и зависит от метаболического статуса организма).

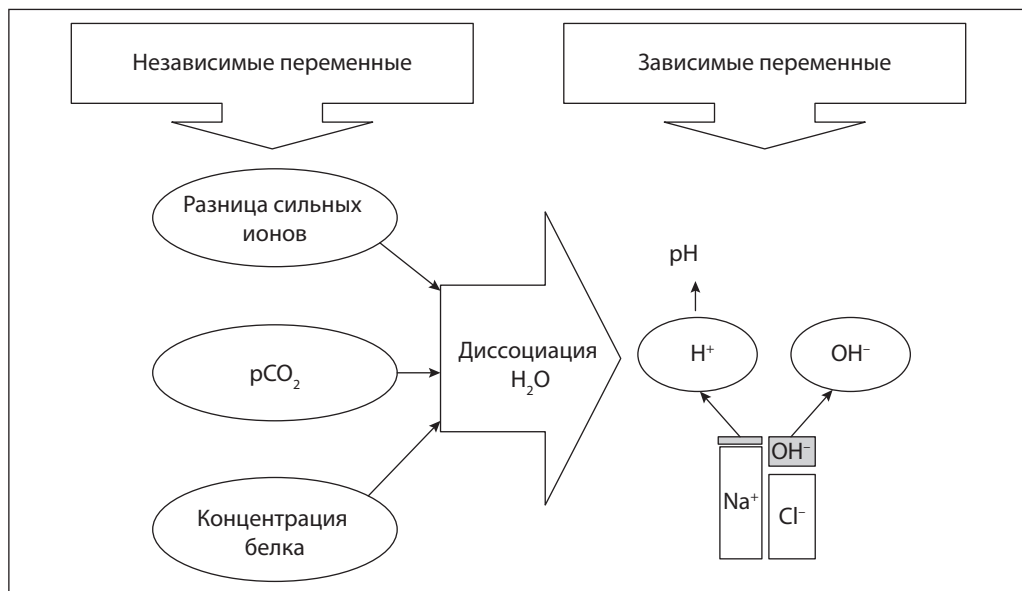
Только количественные изменения одной или нескольких независимых переменных, изменяя степень диссоциации воды, влияют на концентрацию  $\text{H}^+$  и впоследствии на pH раствора.

Активность высвобождения свободно-активного иона  $\text{H}^+$  из воды и/или из слабых кислот зависит от разницы между концентрацией сильных положительно и отрицательно заряженных ионов и связана с возникновением электрического потенциала, изменяющего степень диссоциации воды (рис. 2.4).

По П. Стюарту физиологическая регуляция водных сред организма подчиняется трем законам:

1. Электронейтральности — в любом водном растворе сумма положительно заряженных ионов всегда равна сумме отрицательно заряженных ионов (рис. 2.5).

2. Равновесия диссоциации — все неполностью диссоциированные вещества, согласно закону действия масс, должны быть уравновешены.



**Рисунок 2.4. Факторы, влияющие на степень диссоциации жидкости в организме**

3. Сохранения массы — количество вещества в водном растворе остается постоянным (исключая условия его дополнительного введения, распада или разрушения) и представляет собой сумму концентраций его диссоциированных и недиссоциированных форм.

Согласно закону электронейтральности SID любого раствора должен быть равен нулю. Однако в биологических жидкостях (ввиду наличия в них белков и фосфатов — слабых, отрицательно заряженных электролитов) SID имеет положительный заряд:

$$SID = (Na^+ + K^+ + Ca^{++} + Mg^{++}) - (Cl^- + \text{другие сильные анионы}) = +38 \text{ мэкв/л.}$$

В клинической практике точное измерение SID невозможно из-за сложности измерения концентрации всех сильных ионов. Поэтому объективным и доступным для ежедневной практики является расчет SID<sub>a</sub> (apparent strong ion difference). SID<sub>a</sub> представляет собой разницу между основными измеряемыми сильными ионами и рассчитывается по формуле:

$$SID_a = (Na^+ + K^+ + Ca^{++} + Mg^{++}) - (Cl^- + \text{лактат}^-) = +40-42 \text{ мэкв/л.}$$

В плазме сильные катионы представлены преимущественно Na<sup>+</sup>, а сильные анионы — Cl<sup>-</sup>, поэтому упрощенно SID<sub>a</sub> рассчитывают по формуле:

$$SID_a = Na^+ - Cl^- = +40 \text{ мэкв/л.}$$

Постоянство уровня Na<sup>+</sup> в плазме определяет ее тоничность и поддерживается многочисленными механизмами регуляции. Следовательно, основную роль в изменении SID<sub>a</sub> и внеклеточного pH играет содержание Cl<sup>-</sup> (рис. 2.5, 2.6).

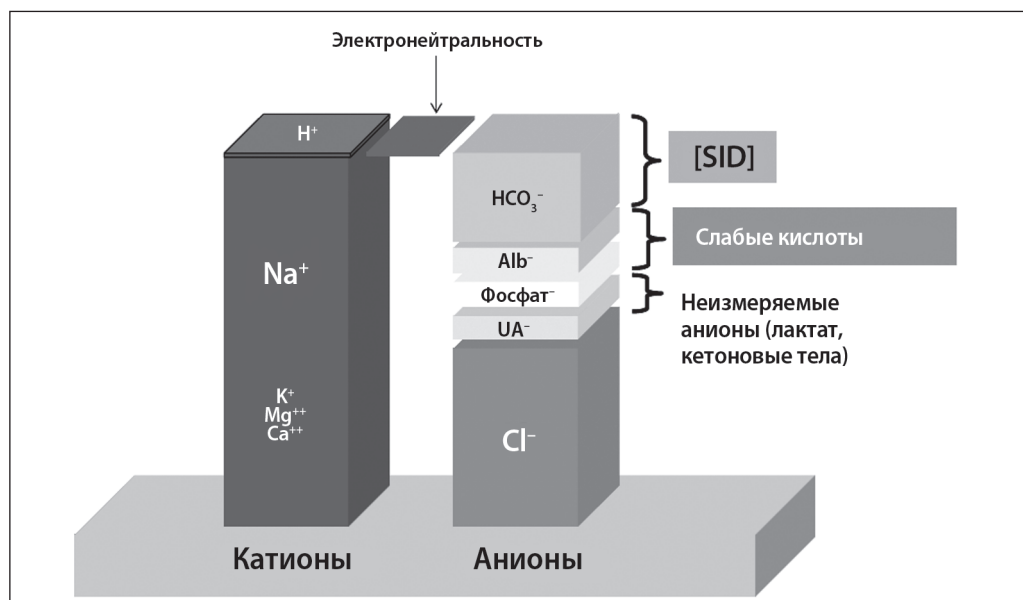


Рисунок 2.5. Формирование разницы сильных ионов в плазме крови

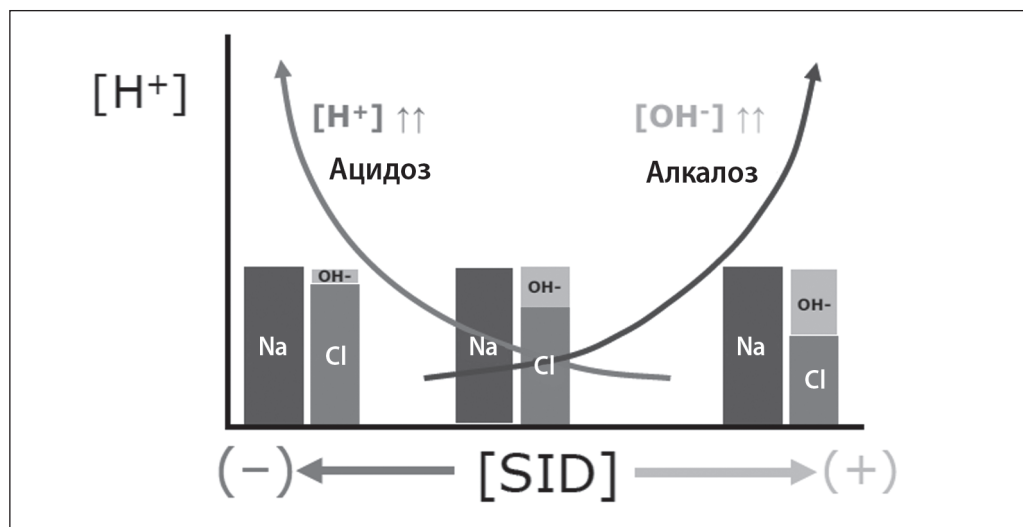


Рисунок 2.6. Эффекты влияния изменений SID на КОС

Для сохранения электронейтральности плазмы положительный заряд  $SID_a$  должен быть уравновешен. Отрицательный заряд в плазме поддерживается слабыми ионами —  $A_{tot}^-$  и  $HCO_3^-$ .

$A_{tot}^-$  формируется слабыми кислотами ( $A^-$ ) и представлен на 95 % белками (альбуминами) и на 5 % — фосфатами. При концентрации альбумина, соответствующей  $42 \text{ gL}^{-1}$ , значения  $A_{tot}^- = -16$  мэкв/л.

$HCO_3^-$  — диссоциированная форма слабой угольной кислоты. Нейтрализующий отрицательный заряд плазмы обеспечивается содержанием  $CO_2$ , но летучие свойства и высокая степень его спонтанной вентиляторной коррекции не позволяют объективно оценить изолированный уровень  $CO_2$ . Поэтому определяющим

является уровень  $\text{HCO}_3^-$ . Последний напрямую зависит от содержания  $\text{CO}_2$  и составляет  $[-24 \text{ мэкв/л}]$ .

Сумма  $A_{\text{tot}}$  и  $\text{HCO}_3^-$  называется  $\text{SID}_e$ , или эффективной разницей сильных ионов. Рассчитывается по формуле:

$$\text{SID}_e = [\text{HCO}_3^-] + [\text{A}^-].$$

В норме  $\text{SID}_a = \text{SID}_e$ , т.е.  $(\text{Na}^+ + \text{K}^+ + \text{Ca}^{++} + \text{Mg}^{++}) - (\text{Cl}^- + \text{лактат}^- + \text{другие сильные анионы}) = [\text{HCO}_3^-] + [\text{A}^-]$ .

При нарушении равновесия между  $\text{SID}_a$  и  $\text{SID}_e$  в клинических условиях  $\text{SID}_a$  всегда больше  $\text{SID}_e$ . Возникающую при этом разницу называют SIG (strong ion gap, разрывом сильных ионов), т.е.  $\text{SIG} = \text{SID}_a - \text{SID}_e$ .

Наличие SIG свидетельствует об увеличении в плазме количества неизмеряемых анионов ( $\text{XA}^-$ ). Неизмеряемые анионы — это анионы органических и неорганических кислот, образующиеся при нарушении обмена веществ. Увеличение  $\text{XA}^-$  происходит всегда вторично: при развитии тяжелого сепсиса, гемодинамических нарушений, снижении тканевой перфузии на уровне микроциркуляции. К  $\text{XA}^-$  относят шок-индуцируемые лактаты, кетоацидоз-индуцируемые кетоновые тела (ацетоацетат, бета-гидроксibuтират), промежуточные продукты цикла Кребса (сульфаты, малаты, ацетаты, цитраты) и гиппураты, образующиеся при острой дисфункции почек, поэтому ацидоз, вызванный увеличением количества неизмеряемых ионов, называют SIG-ацидоз (рис. 2.7).

Оценка КОС в клинической практике проводится по уравнению Henderson – Hasselbalch:  $\text{pH} = \text{pK1} + \log[\text{HCO}_3^-]/(S \cdot \text{PCO}_2)$ , учитывающему влияние на значения pH плазменной концентрации  $\text{CO}_2$ , бикарбоната ( $\text{HCO}_3^-$ ), константы диссоциации углекислоты и растворимости  $\text{CO}_2$  в плазме. Согласно ему метаболический ацидоз всегда сочетается с дефицитом оснований. Последним обозначают то количество основания (или кислоты), которое необходимо добавить в 1 литр крови для достижения pH 7,4 при парциальном давлении углекислого газа 40 мм рт.ст. Поэтому инфузия изотонических кристаллоидных растворов всегда будет сопровождаться дилуцией бикарбоната в плазме крови и развитием дилуционного ацидоза на фоне дефицита оснований.

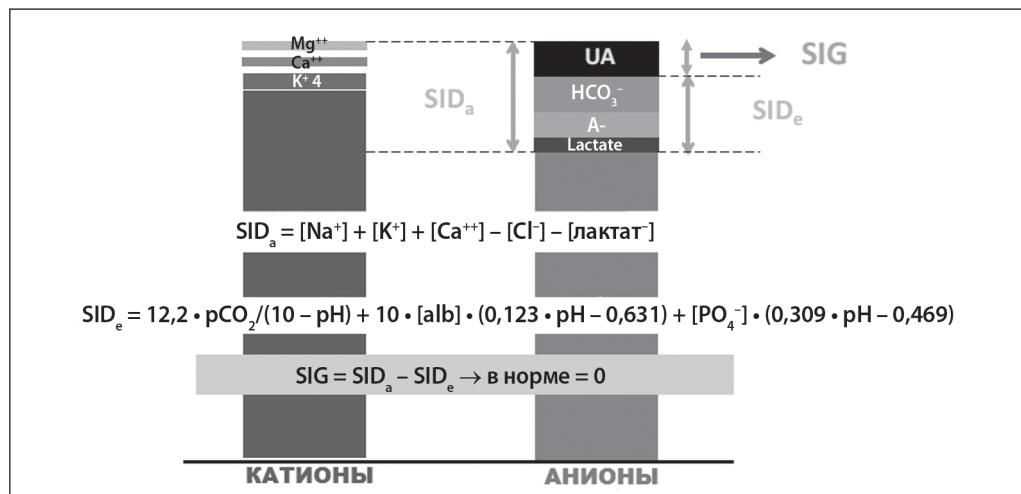


Рисунок 2.7. Механизмы формирования SIG



Согласно модели П. Стюарта КОС регулируется тремя независимыми переменными ( $p\text{CO}_2$ ,  $\text{SID}$ ,  $A_{\text{tot}}$ ), изменяющими степень диссоциации воды (рис. 2.5):

$$\begin{aligned} p\text{CO}_2 &= [\text{HCO}_3^-] \cdot [\text{H}^+], \\ \text{SID} &= [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] + [\text{Mg}^{2+}] + [\text{Ca}^{2+}] + [\text{H}^+] = [\text{Cl}^-] + [\text{лактат}^-], \\ A_{\text{tot}} &= [\text{альбумин}^-] + [\text{PO}_4^{2-}]. \end{aligned}$$

Соответственно, основной закон физиологии водных сред организма — закон электронейтральности — описывается формулой:

$$\begin{aligned} [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] + [\text{Mg}^{2+}] + [\text{Ca}^{2+}] + [\text{H}^+] &= [\text{Cl}^-] + [\text{лактат}^-] + [\text{HCO}_3^-] + [\text{альбумин}^-] + \\ &+ [\text{PO}_4^{2-}] + [\text{OH}^-], \text{ которую можно трансформировать:} \\ \text{SID} + \text{H}^+ - A_{\text{tot}} - \text{HCO}_3^- - \text{OH}^- &= 0. \end{aligned}$$

После устранения количественно неактуальных переменных  $\text{H}^+$  и  $\text{OH}^-$  формула приобретает следующий вид (рис. 2.8):

$$\text{SID} - A_{\text{tot}} = \text{HCO}_3^-.$$

Это формирует следующие тезисы (рис. 2.9):

1. Электролитные нарушения могут приводить:

— к снижению  $\text{SID}$  за счет повышения концентрации  $\text{Cl}^-$  (наиболее встречаемое) или уменьшения концентрации  $\text{Na}^+$  (повышенные концентрации анионов). Это увеличивает степень диссоциации воды ( $\text{H}^+ > \text{OH}^-$ ) и по закону электронейтральности формирует метаболический ацидоз;

— увеличению  $\text{SID}$ , вызванному гипернатриемией (после инфузии  $\text{NaHCO}_3$ ) или гипохлоремией (обильная рвота, прием диуретиков). При этом степень диссоциации воды снижается ( $\text{H}^+ < \text{OH}^-$ ), что формирует метаболический алкалоз.

2. Изменение концентрации слабых кислот ( $A_{\text{tot}}$ ) обуславливает противоположные эффекты:

— повышенная концентрация  $A_{\text{tot}}$  формирует метаболический ацидоз (острая дисфункция почек, гиперфосфатемия);

— низкая концентрация  $A_{\text{tot}}$  формирует метаболический алкалоз. В 90 % случаев она обусловлена гипоальбуминемией, что часто наблюдается у пациентов ОИТ.

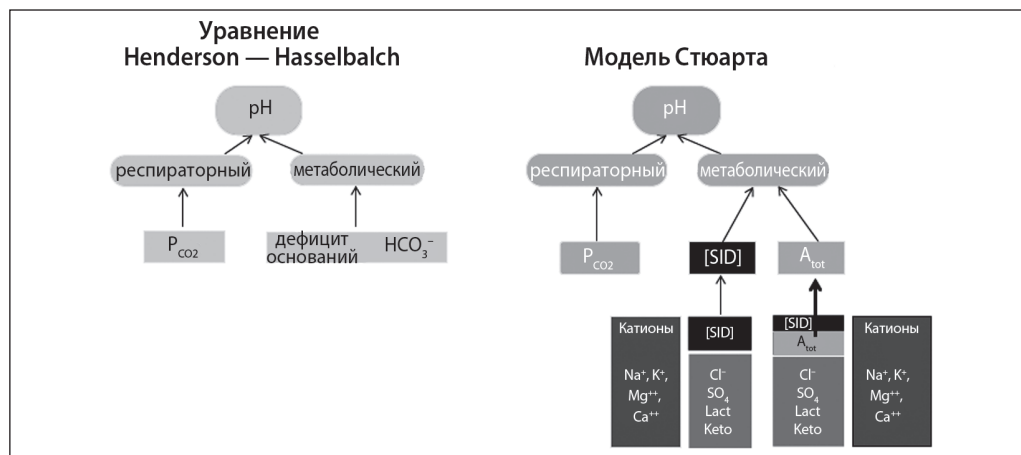


Рисунок 2.8. Оценка КОС по разным моделям

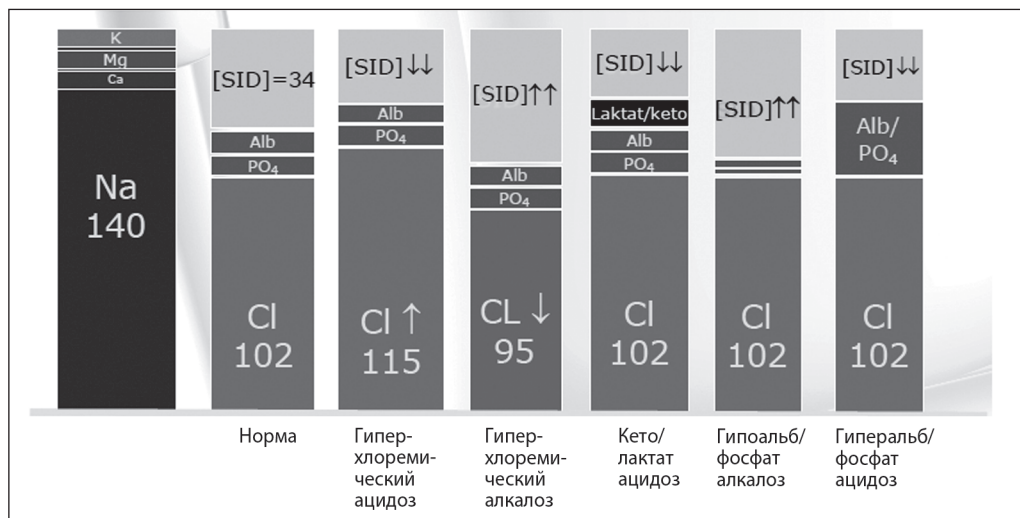
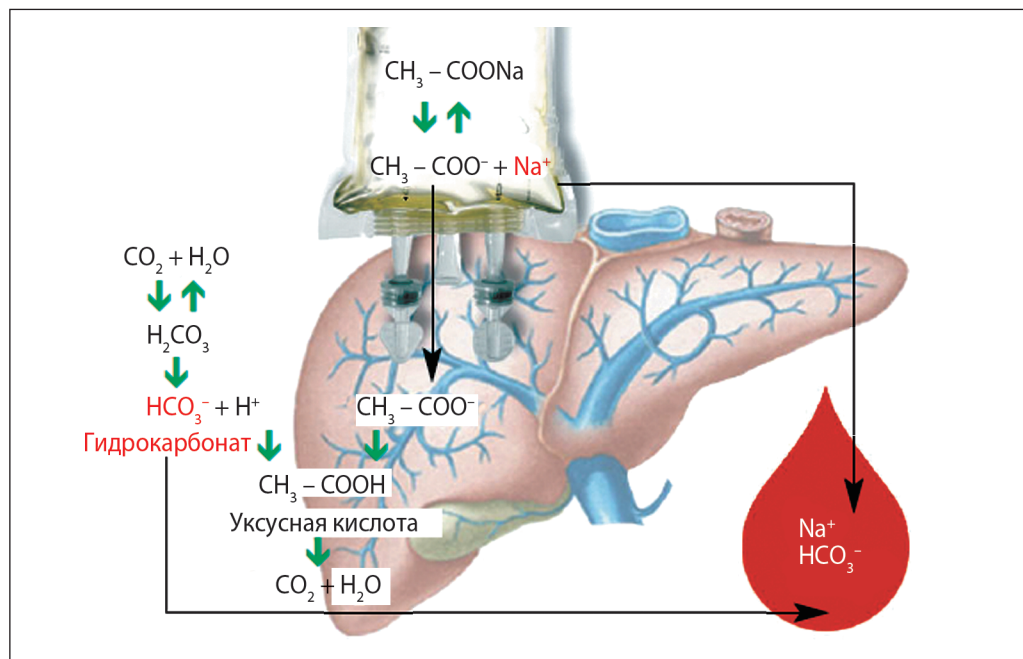


Рисунок 2.9. Взаимосвязь изменений SID и  $A_{tot}$  с нарушениями КОС

## 2.10. Метаболизируемые анионы

Дилуционный ацидоз может быть предотвращен с помощью включения в инфузируемый раствор соответствующих, преобразующихся в ходе обмена анионов, которые замещают  $\text{HCO}_3^-$ . Следующие анионы органических кислот используются в качестве преобразующихся в ходе обмена на  $\text{HCO}_3^-$ : ацетат (уксусная кислота), лактат (молочная кислота), глюконат (глюконовая кислота), малат или водородный малат (яблочная кислота) и цитрат (лимонная кислота). При участии  $\text{H}^+$ -ионов и кислорода в этом процессе эти анионы метаболизируются в интактной печени (главным образом лактат) или в мышцах (главным образом ацетат и малат) и превращаются в  $\text{HCO}_3^-$ . При pH 7,40 угольная кислота ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ) является источником  $\text{H}^+$ -ионов в организме (в это время  $\text{H}_2\text{CO}_3$  может свободно образовываться из  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$ ).  $\text{HCO}_3^-$  поэтому образуется в эквимолярном количестве. Для каждой молекулы ацетата, глюконата или лактата при окислении образуется одна молекула гидрогенкарбоната, в то время как при окислении одной молекулы малата или цитрата образуются 2 или 3 молекулы гидрогенкарбоната соответственно. Это показано на рис. 2.10 на примере ацетата.

Если инфузионный раствор содержит 24 ммоль/л одного из этих анионов для восстановления гидрогенкарбоната, инфузия 1 л этого раствора сопровождается продукцией 24 ммоль/л гидрогенкарбоната (физиологическая концентрация) из ацетата, глюконата или лактата; 48 ммоль/л из малата; или 72 ммоль/л из цитрата. Два последних преобразующихся в ходе обмена аниона, таким образом, способствовали бы образованию чрезмерно высокой, нефизиологической концентрации гидрогенкарбоната. Если инфузируемый раствор содержит концентрации преобразующихся в ходе обмена анионов, превышающие дефицит гидрогенкарбоната, вероятным осложнением будет вызванный инфузией алкалоз. Послеоперационный и посттравматический алкалоз считают ятрогенным [288]: из 1414 пациентов в критическом состоянии у 12,5 % был артериальный pH выше 7,55. Алкалоз — тяжелое нарушение кислотно-основного баланса: при pH 7,58 или выше смертность составляет приблизительно 50 % [289].



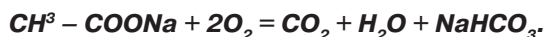
**Рисунок 2.10. Синтез гидрогенкарбоната при метаболизации ацетата**

## Ацетат

Нормальная плазменная концентрация ацетата очень низкая и колеблется от 0,06 до 0,2 ммоль/л [290–292]. У пациентов, переносящих ацетатный гемодиализ, плазменные уровни ацетата достигают 6,5 ммоль/л [293]. Поскольку ацетат — также этаноловый метаболит, плазменная ацетатная концентрация может увеличиться до 0,8 ммоль/л во время приема этанола [290].

## Метаболизм ацетата

В результате любого метаболического пути в итоге должен образовываться электронейтральный продукт. Ацетат метаболизируется в форму уксусной кислоты (после присоединения  $\text{H}^+$ ). Две молекулы  $\text{O}_2$  требуются при этом на образование одной молекулы уксусной кислоты. Химическое уравнение для реакции натрия ацетата с кислородом следующее:



Из этого уравнения могут быть сделаны два важных вывода:

1. Из каждой молекулы оксида ацетата производится одна молекула гидрогенкарбоната; это прогнозируемый эффект ацетата на образование  $\text{HCO}_3^-$ , или подщелачивание раствора.

2. Для каждых двух молекул потребляемого  $\text{O}_2$  производится только одна молекула  $\text{CO}_2$ . Это удивительный побочный эффект, при котором дыхательный индекс (RQ) для ацетата равен 0,5 [294] (у глюкозы (декстрозы)  $\text{RQ} = 1,0$ ), в результате при метаболизме ацетата только половина вдыхаемого  $\text{O}_2$  будет выдыхаться в виде  $\text{CO}_2$ .

## Замена ацетата на $\text{HCO}_3^-$

Ощелачивающий эффект ацетата был впервые описан в 1910 г. при лечении холеры [295]. Ацетат оказывает фактически тот же эффект, что и  $\text{HCO}_3^-$  [297–299].

Исследования по применению ацетата для подщелачивания среды включают коррекцию ацидоза у недоношенных и младенцев [300], лечение диабетического молочнокислого ацидоза [301], подщелачивание мочи, репозицию экскреции кальция [302] и клинические ситуации, при которых ухудшается печеночный метаболизм, такие как геморрагический шок [303] у пациентов, находящихся на диализе, с тяжелым печеночным поражением [304] или во время резекции печени [305].

Ацетат играет центральную роль в углеводном и липидном метаболизме: «Ацетат заменяет жир в качестве окислительного субстрата, не способствуя окислению глюкозы» [312]; во всех тканях есть ферменты, которые необходимы для ацетатного метаболизма, особенно в печени, мышцах, миокарде и корковом веществе почки [306]; иногда ацетат вызывает небольшое повышение уровня глюкозы [307].

Миокардиальный метаболизм также показывает существенные изменения в ответ на производство ацетата из этанола, принятого добровольцами: окисление свободных жирных кислот (FFA) уменьшилось приблизительно с 50 до 25 %, а оборот лактата и ацетата увеличился приблизительно с 5 до 20 % [308]. Следующее прямое назначение ацетата — миокардиальное окисление глюкозы — уменьшилось с 75 % фактически до 0 %, так же как и окисление FFA, с 80 % метаболической активности через ацетатное окисление [309]. В сердце (300 г) в целом окисляется приблизительно 2 ммоль/мин [310].

Ощелачивающий эффект ацетата проявляется очень быстро (изучение на здоровых добровольцах): концентрация  $\text{HCO}_3^-$  повысилась уже через 15 мин после начала инфузии ацетата [311]; 90 % введенного ацетата окисляется в течение нескольких минут [312], и 60–80 % ацетата выводится в виде  $\text{CO}_2$  через легкие в течение 1–12 часов [313].

Ацетат усваивается существенно быстрее по сравнению с лактатом [314, 315].

Ацетатный метаболизм не изменяется у пациентов с диабетом: не изменяется концентрация глюкозы или инсулина [316, 317].

Менее 10 % ацетата выводится через почки [318, 319]. Быстрое введение ацетата здоровым добровольцам (300 ммоль в течение 1 часа 75-килограммовому человеку) в результате подщелачивания может привести к существенному увеличению элиминации  $\text{HCO}_3^-$  почками, подобно наблюдаемому при инфузии  $\text{HCO}_3^-$  [319].

Ацетатный метаболизм не показал возрастных различий [320]. Ацетат — энергетический субстрат, обеспечивающий 209 ккал/молекулу [321].

У ацетата, таким образом, есть много значительных преимуществ перед другими преобразующимися в ходе обмена анионами.

## Есть ли у ацетата побочные эффекты?

Когда ацетат использовался во время гемодиализа, он оказывал сосудорасширяющее и успокоительное действие на сердечно-сосудистую систему [322]. После назначения ацетата были сообщения о транзиторных колебаниях АД [323–325], тенденции к снижению АД [326–328]. Признано, что местные высокие концентрации ацетата, цитрата, малата, фумарата или сукцината, но не лактата или  $\text{HCO}_3^-$ , вызывают расширение сосудов, которое, по-видимому, обусловлено высвобождением аденозина в тканях [329].

Фактически во всех исследованиях описано уменьшение системного сосудистого сопротивления в пределах 10–65 % в зависимости от дозы ацетата [330–

335], что компенсируется во многих случаях соразмерным увеличением сердечного выброса.

Есть наблюдение, что ацетат вызывает дилатацию коронарных артерий [334], а также может оказывать инотропный эффект [335]. Опубликованный обзор [336] представляет противоречивые свидетельства относительно потенциальной положительной инотропной активности ацетата у людей (4 исследования, поддерживающие такую активность, 2 исследования, отрицающие этот эффект).

Ясно, что эти эффекты наблюдаются только при применении высоких доз ацетата. У здоровых добровольцев 85 ммоль ацетата, примененные в пределах 20 минут [336], или 150 ммоль в пределах 60 минут [337], до плазменной ацетатной концентрации 6 ммоль/л [328], не снижают АД [338]. Однако быстрая инфузия раствора с высокой концентрацией ацетата вызвала транзитное понижение АД [339].

Резюме: сердечно-сосудистый побочный эффект ацетата, вероятно, будет встречаться только при быстром введении высоких доз — в диапазоне от 50 до 100 ммоль ацетата в течение одного часа.

### Лактат

Лактат в течение многих десятилетий был самым популярным преобразующимся в ходе обмена анионом в большом разнообразии растворов для инфузии, в первую очередь это Рингера лактат (RL), раствор Хартмана, реосорбилакт. Химическое уравнение, характеризующее окислительный метаболизм преобразования лактата в гидрогенкарбонат:



Существует много соображений против использования лактата, особенно у пациентов с существующими ранее повышенными плазменными концентрациями лактата (молочнокислый ацидоз).

Молочнокислый ацидоз — проявление непропорционального формирования лактата в тканях в результате анаэробного гликолиза в условиях потенциально сниженного печеночного метаболизма лактата. Не имеет никакого смысла далее увеличивать потребление кислорода у пациентов с существующей ранее гипоксией тканей. У пациентов с молочнокислым ацидозом RL будет неизменно усиливать существующий ранее ацидоз, вызывая дилуционный ацидоз, и делать невозможным диагностическое использование лактата как важного маркера гипоксии.

### Метаболизм лактата

В основном обмене в миокарде, мышцах, мозге, кишечной слизистой оболочке и эритроцитах продуцируется приблизительно 1 ммоль/кг/час лактата, и больше половины этого количества метаболизируется печенью [340, 341]. В условиях основного обмена глюконеогенез составляет приблизительно 20 % и окисление — приблизительно 80 % метаболизма лактата [340]. Внутрпеченочный глюконеогенез прекращается, как только рН падает ниже 7,1, или ВЕ снижается до  $-15$  ммоль/л [342]. Начальная печеночная дисфункция (повышение уровня билирубина и SGOT) быстро приводит к увеличению концентрации лактата до 8 ммоль/л, что связано с очень высокой смертностью [343].

По сравнению с ацетатом инфузия лактата характеризуется относительно медленным началом подщелачивания среды и поэтому называется отсроченной инфузией  $\text{HCO}_3^-$  [344]. Пик обмена лактата составляет приблизительно

450 ммоль/час [345]. Когда лактат поставляется экзогенно, глюконеогенез остается для него основным метаболическим путем [346]: до 70 % экзогенного лактата используется для глюконеогенеза. У здоровых добровольцев в покое наблюдается повышение концентрации глюкозы после инфузии лактата [347], у некоторых пациентов обнаруживают значительное повышение уровня лактата во время операции [348]. У диабетиков интраоперационные уровни глюкозы повышаются в два раза при применении RL [349].

Количественная оценка клиренса лактата после его инфузии при сепсисе у пациентов с плазменными концентрациями лактата меньше 3 ммоль/л позволяет спрогнозировать последующую смертность среди этих пациентов [350]. Корреляция между введением лактата и метаболизмом глюкозы упоминается потому, что жесткий контроль физиологических концентраций глюкозы может оказать влияние на смертность среди пациентов ОИТ [268].

### **Увеличивает ли лактат потребление кислорода?**

Потребление кислорода у лабораторных животных увеличивается очень быстро после назначения лактата [351, 352]. Точно так же у здоровых добровольцев болюс 330 ммоль лактата показал увеличение потребления  $O_2$  почти на 30 %, и это происходило главным образом из-за увеличения потребления кислорода печенью (почти 30 %) и мышцами (более чем 40 %) [353].

### **Клиренс лактата**

Скорость метаболизма лактата — прежде всего печеночный клиренс — является главным критерием эффективности терапии у пациентов в критическом состоянии [264, 354, 355]. Изменения концентрации лактата могут обеспечить раннюю и объективную оценку ответа пациентов на терапию [356]. Особенно это касается пациентов с септическим шоком [357, 358].

Данные многочисленных исследований (543 пациента) [355, 357, 359] показывают, что у выживших концентрация лактата нормализуется в течение 24 часов. У здоровых людей (например, атлетов) концентрация лактата понижается, скажем, с 12 ммоль/л до нормального уровня 1,5 ммоль/л приблизительно за 30 минут.

Некоторые авторы предложили довольно жесткие правила для нормализации плазменного лактата.

*Для пациентов с инфарктом миокарда* [360]: ни один пациент не выжил дольше 12 ч при уровне артериального плазменного лактата выше 5 ммоль/л.

*Травма, сепсис и хирургические пациенты ОИТ*, как сообщали, оставались в живых, только если их плазменные уровни лактата нормализовались до < 2 ммоль/л в течение 12–24 ч [359, 361].

*У пациентов с циркуляторным шоком* инфузионная терапия успешна, только если лактат снижается в течение первых двух часов [356]. Наоборот, концентрация лактата плазмы во время искусственного кровообращения больше 4 ммоль/л с высокой чувствительностью прогнозирует последующую смертность [362]; во время операции по поводу врожденного порока сердца у детей (< 1 года) повышение уровня лактата на 0,75 ммоль/л/час связано с последующей смертью [363]; если показатель больше 9 ммоль/л определяется спустя один час после успешной кардиопульмональной реанимации (СЛР), выживание очень маловероятно [364].

Исходная концентрация лактата в плазме у разнообразных групп пациентов, включая хирургических пациентов ОИТ, пациентов с травматическим, септическим шоком, и у детей, переносящих операцию на сердце, позволяет четко диф-

ференцировать тех, кто выживет, и тех, кто умрет: величина 5 (2–8) ммоль/л для выживших и 8 (4–13) ммоль/л — для умерших [363, 365–367].

### Применение Рингера лактата и оценка лактата

Многие клинические врачи, очевидно, не знают, что применение содержащего лактат раствора для инфузий (такого как RL) или препаратов крови (таких как консервированные эритроциты) исключает диагностическое использование лактата как маркера гипоксии [343]. К сожалению, эта ошибка весьма распространена [368].

### Преимущества ацетата по сравнению с лактатом

Табл. 2.3 суммирует очевидные преимущества ацетата перед лактатом для использования в качестве преобразующегося в ходе обмена аниона [369].

**Таблица 2.3. Эффекты ацетата и лактата**

| Эффект                         | Ацетат            | Лактат      |
|--------------------------------|-------------------|-------------|
| Метаболизм                     |                   |             |
| $\text{HCO}_3^-$ продукция     | ~ 15 мин          | Отсроченная |
| $\text{O}_2^-$ потребление     | $\leftrightarrow$ | ↑           |
| Метаболизм в органах           | Во всех           | Печень      |
| Норма                          | Во всех           | Замедленный |
| Шок                            |                   |             |
| Глюконеогенез                  | $\leftrightarrow$ | ↑           |
| Гипергликемия                  | $\leftrightarrow$ | ↑           |
| Соединение с ионизированным Са | Нет               | Да          |
| Лактат как маркер гипоксии     | Да                | Нет         |

### Малат

Эффекты малата меньше изучены, чем ацетата. У пациента с рН 7,4 весь малат присутствует как двухвалентный анион ( $\text{malate}^{2-}$ ), таким образом, при окислении каждой молекулы малата образуется две молекулы гидрогенкарбоната ( $\text{HCO}_3^-$ ) [370]. Эффект подщелачивания реализуется существенно медленнее, чем у ацетата, он может быть довольно удовлетворительным, если использовать комбинацию малата с ацетатом.

### Глюконат

По сравнению с  $\text{HCO}_3^-$ , лактатом или ацетатом ощелачивающий эффект глюконата приближается почти к нулю [371, 372], поэтому он не может использоваться в качестве преобразующегося в ходе обмена аниона.

### Цитрат

Цитрат — потенциальный преобразующийся в ходе обмена анион, потому что у него есть существенный подщелачивающий эффект (3 молекулы  $\text{H}^+$  используются для каждой молекулы цитрата) и он усваивается фактически во всех органах, особенно в печени [373].

Гемофильтрация с цитратом используется для антикоагуляции и замены  $\text{HCO}_3^-$  [374]; нежелательный алкалоз может встречаться при его назначении [375],

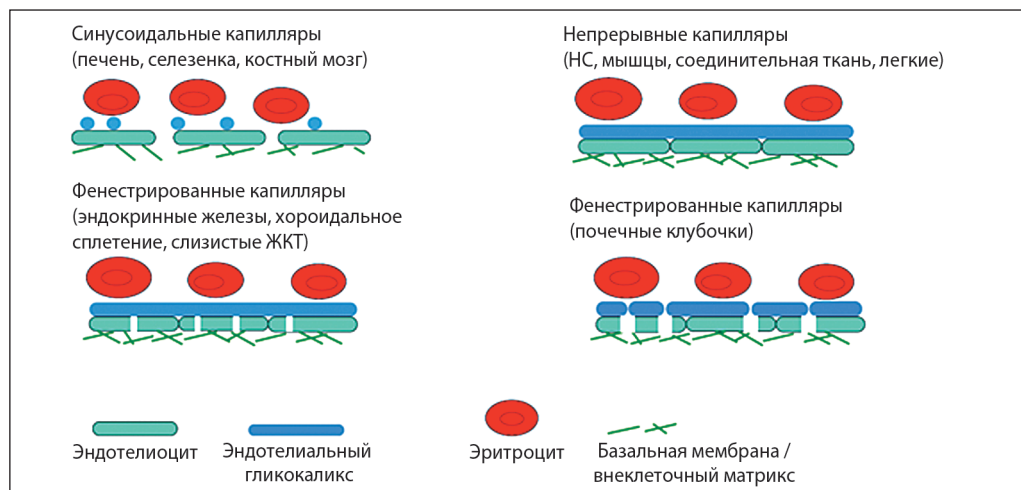
во время плазмафереза [376] или после массивных трансфузий [377]. Максимальная доза цитрата очень ограничена из-за его способности связывать кальций; его LD50 низкий, до 1,75 ммоль/кг массы тела [378].

Таким образом, в/в жидкости, не содержащие  $\text{HCO}_3^-$ , такие как NS, вызывают дилуционный ацидоз, который может быть предотвращен при помощи преобразующихся в ходе обмена анионов в адекватных концентрациях. Ацетат и малат явно превосходят лактат, а глюконат не имеет никакого ошелачивающего эффекта.

## 2.11. Микроциркуляторное (капиллярное) русло

Микроциркуляторное русло состоит из сети маленьких кровеносных сосудов (< 100 мкм в диаметре), включая артериолы, капилляры и венулы. Стенка сосудов состоит из эндотелиальных клеток, гладких мышечных клеток (главным образом в артериолах), в сосудах циркулируют эритроциты (RBC), лейкоциты и тромбоциты. Микроциркулярный кровоток обеспечивает доставку кислорода к тканям, обмен питательными веществами и выведение ненужных продуктов, а также коррекцию воспаления и коагуляции. Большинство этих функций контролируется эндотелиальными клетками, которые регулируют местный кровоток, адгезию клеток, проницаемость, а также активацию коагуляции [30].

Капиллярная стенка, которая отделяет IVS от внутритканевого пространства, как правило, состоит из одноклеточного эндотелиального слоя, базальной мембраны и перицитов. Капиллярную мембрану считают непроницаемой к веществам с молекулярной массой (МВТ), больше 30 000 дальтон (= 30 kD), в то время как меньшие молекулы и вода могут свободно пересекать капиллярную мембрану. Однако даже в физиологических условиях капиллярные стенки не абсолютно непроницаемы для белков крови и других онкотически активных веществ. Эту проницаемость называют коэффициентом отражения. Однако капилляры — это неоднородные трубчатые структуры, они делятся на несколько типов: непрерывные, окончатые и синусоидальные, каждый из них может преобладать в зависимости от индивидуальных обменных требований ткани (рис. 2.11).



**Рисунок 2.11. Анатомические различия между четырьмя фенотипами капилляров [31]**