ЛЕКЦИЯ №6

НАРУШЕНИЯ КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОГО РАВНОВЕСИЯ

АЦИДОЗЫ, АЛКАЛОЗЫ

МЕХАНИЗМЫ КОМПЕНСАЦИИ И КОРРЕКЦИ

Зав. кафедрой – проф. Вастьянов Р. С.

http://vk.com/pathophysiology_onmedu

vastyanov@mail.ru

УБЕДИТЕЛЬНАЯ ПРОСЬБА!

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ #1

1. Метаболическая активность организма зависит от регуляции кислотно-щелочного равновесия, что соответствует величине pH ВнеКлЖидк
2. Возбудимость клеток, активность ферментов, протекание биохими-ческих реакций зависят от величины pH. Диапазон pH - **ничтожен**
3. Величина pH меняется при многих патологических состояниях
4. Стабильность pH крови поддерживается активностью буферных систем крови, лёгких и почек
5. Регуляция количества кислот и оснований в организме обеспечи-вает **слабо щелочную** (7.35-7.45) величину pH ВнеКлЖидк, что соответствует примерному содержанию H^+ в 40 нмоль/л
6. Регуляция КЩР обеспечивается **точными** механизмами **синтеза**, **поддержания** активности и **распада** кислот и оснований
7. Существенные отклонения от нормальных величин pH нарушают **метаболизм**, функции клеточных **мембран**, концентрации **ионов**
8. Поддержание КЩР **жизненно важно** для человека. Величина pH крови **ниже 7.0** и **выше 7.8 несовместима с жизнью!**

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ #2

1. Концентрация водородных ионов – это число полярных группировок в макромолекулах, прежде всего белковых, а значит:

- **Активность всех ферментов**
- **Емкость транспортных белков, в т.ч. Hb**
- **Работа трансмембранных насосов**
- **Функция ионных и других каналов**

2. H+ и OH- влияют на обмен других ионов:

- **Обмен протонов на K+**
- **Иммобилизация Ca^{2+} избытком OH^{-}**

ХИМИЯ кислот и оснований #1

1. *Кислота* – молекула, которая может высвобождать свободные ионы H^+, *основание* – молекула, которая в состоянии присоединить или обменять H^+

2. Большинство кислот и оснований в организме– **химически слабые**; **угольная к-та** (H_2CO_3) – **слабая** к-та, образованная из CO_2 и бикарбонат иона (**HCO_3^-**), который является **слабым** основанием

3. Концентрация H^+ в жидкостных средах организма **низкая** относительно других ионов. Концентрация ионов Na^+ в **1миллион раз превышает** таковую концентрацию ионов H^+

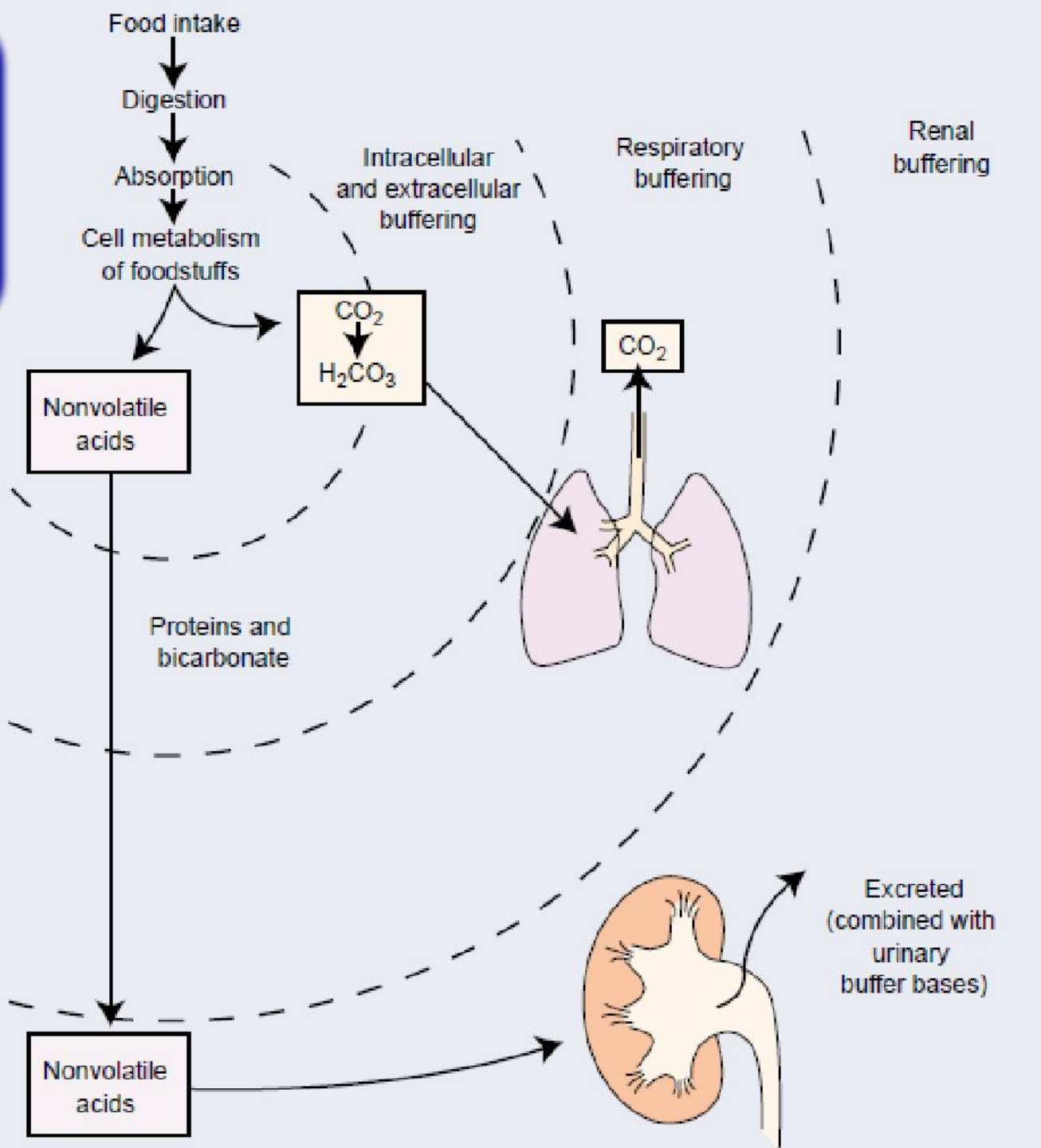
4. По причине малой концентрации в жидкостях организма **величину pH** рассчитывают с учетом концентрации **H^+ ионов**

5. Величина *pH* – это **отрицательный логарифм** концентрации ионов H^+, выраженная в мЭкв/л.

6. Величина **pH=7.0** означает концентрацию H^+ в **10^{-7}** степени (0.0000001 мЭкв/л)

7. Вследствие **обратной зависимости** низкая величина pH означает высокий уровень H^+, а высокая величина pH – незначительную концентрацию H^+

КИСЛОТЫ и образование бикарбонат -ионов



Образование (биосинтез) кислот

1. В процессе окисления серо-содержащих аминокислот (метионина, цистеина, цистина) синтезируется *серная кислота*

2. *Лактат* образуется при анаэробном окислении глюкозы (гликогена)

3. *Фосфорная кислота*, синтезирующаяся при метаболизме фосфолипидов, является **основным** источником H^+

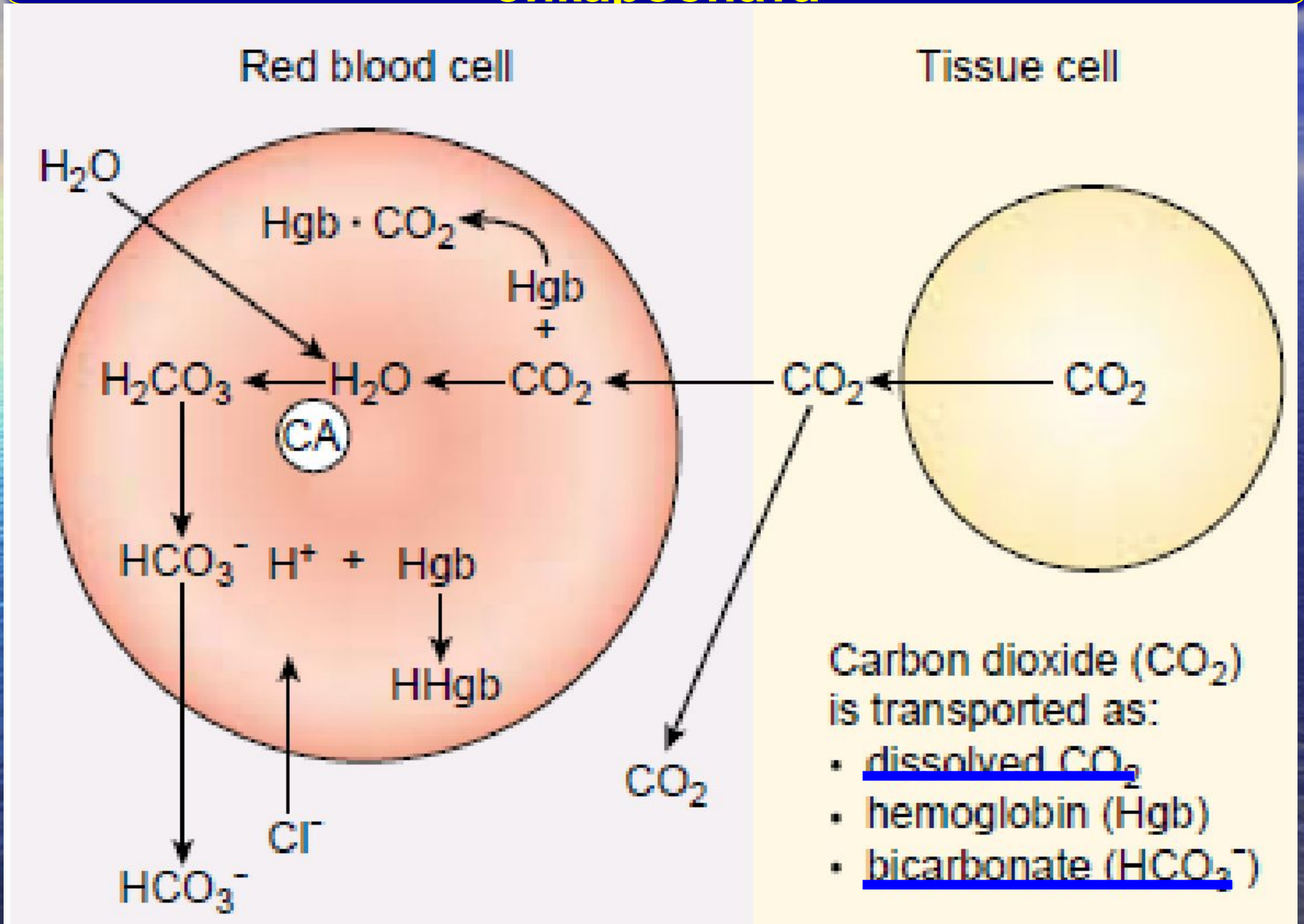
4. *Мочевая кислота* синтезируется при метаболизме нуклеопротеинов

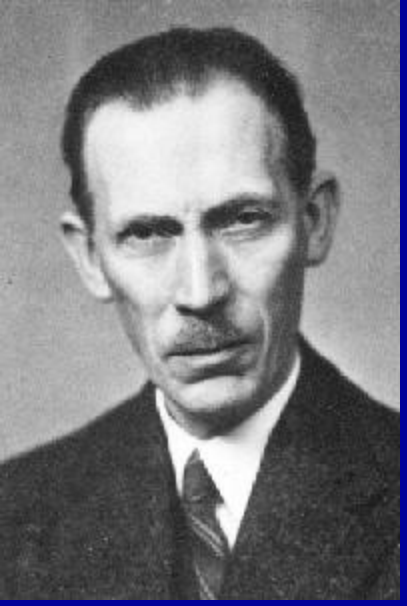
5. *Ацетоуксусная и β-гидроксимасляная кислоты* синтезируются в результате метаболизма триглицеридов

6. *Уксусная кислота* существует краткосрочно, поскольку в организме быстро распадается с образованием CO_2 и H_2O

Основные источники оснований – процессы метаболизма аминокислот (**аспартат и глутамат**) и некоторых органических анионов (**цитрат, лактат, ацетат**)

Оксид углерода (CO_2) и образование бикарбоната



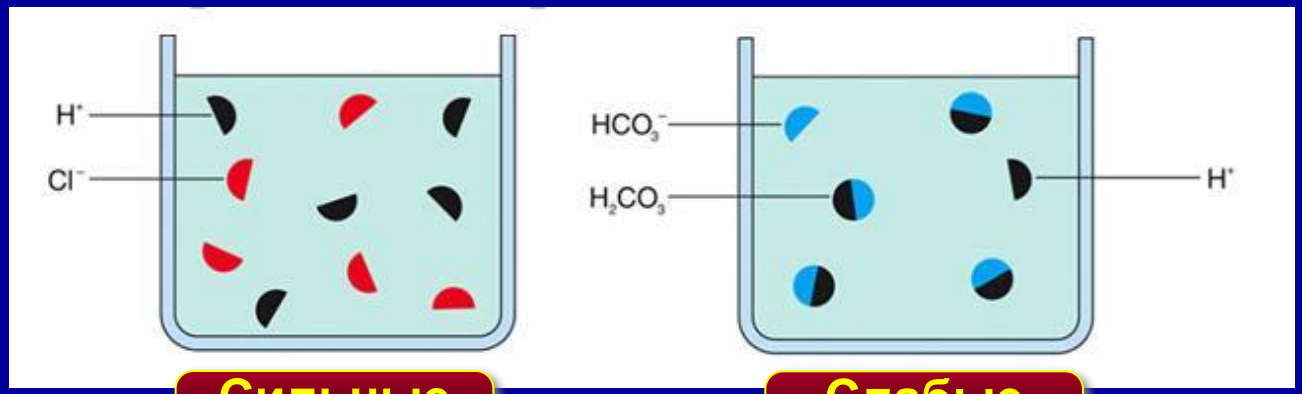


ХИМИЯ кислот и оснований #2
J.N. Brønsted (1879-1947)

1. Кислота – донор протонов (H^+)
2. Основание – акцептор протонов
3. Сила кислоты или основания равна степени их диссоциации в растворе

Отсюда:

- NH_3 – основание
- NH_4Cl – кислота
- $NaHCO_3$ – основание



Сильные кислоты

Слабые кислоты

Расчет величины pH

1. **H^+ ионы**. Поступление с пищей (уксус) либо в результате метаболизма, элиминация – при помощи почек
2. **OH^- ионы**. Поступление с пищей (солевые или слабо-кислые растворы). **В особенности – при вегетарианской диете**
3. **CO_2**. Концентрация может изменяться вследствие нару-шений метаболизма CO_2 или выделения лёгкими CO_2
4. **HCO_3^- ионы**. Элиминируются из организма кровью при помощи почек или ЖКТ (диарея)

Величина pH рассчитывается при помощи уравнения Хендерсона-Хассельбаха (Henderson-Hasselbalch equation)

$$pH = 6.1 + \log \frac{[HCO_3^-]}{[H_2CO_3]}$$

$$= 6.1 + \log \frac{24}{1.2}$$

$$= 6.1 + 1.3$$

$$= 7.40$$

Уравнение Хендерсона-Хассельбаха
Henderson-Hasselbalch equation

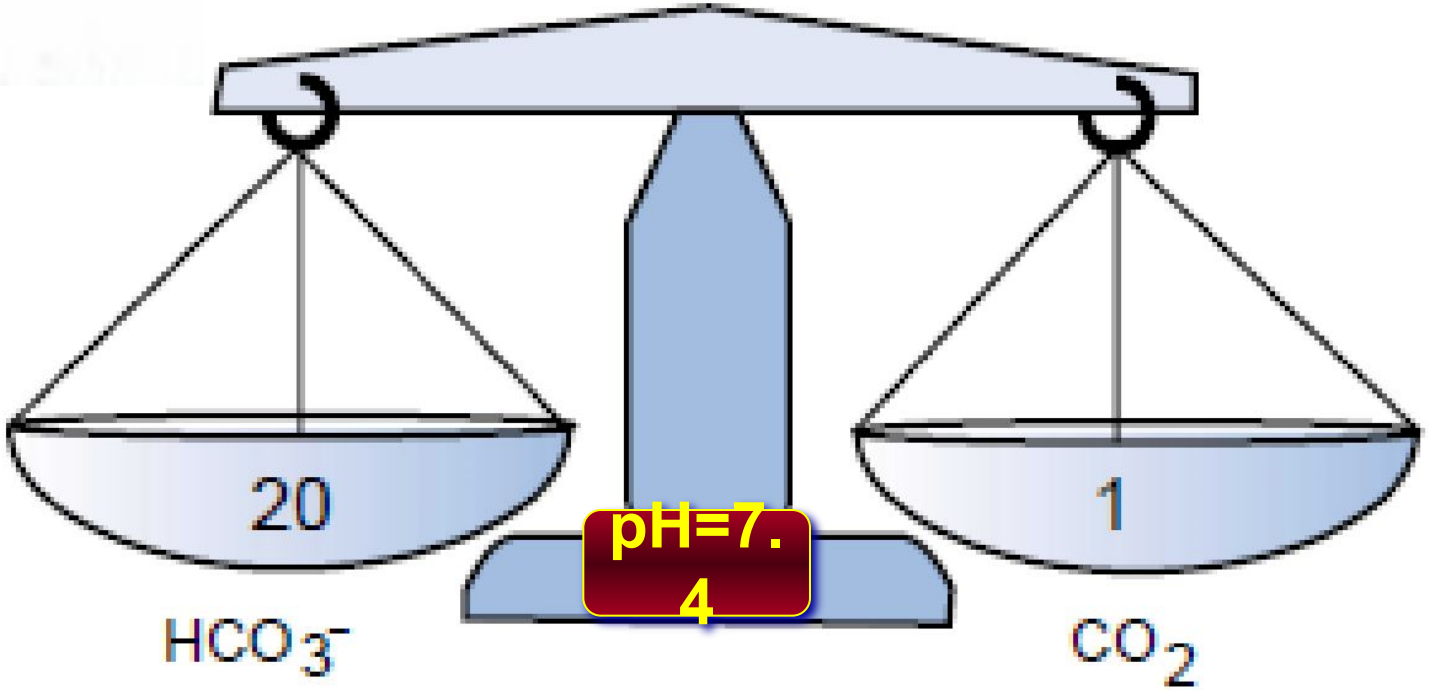
$$pH = 6.1 + \log \frac{[HCO_3^-]}{[H_2CO_3]}$$

$$= 6.1 + \log \frac{24}{1.2}$$

$$= 6.1 + 1.3$$

$$= 7.40$$

$$pH = pka\ (6.1) + \log \frac{HCO_3^-}{CO_2}$$

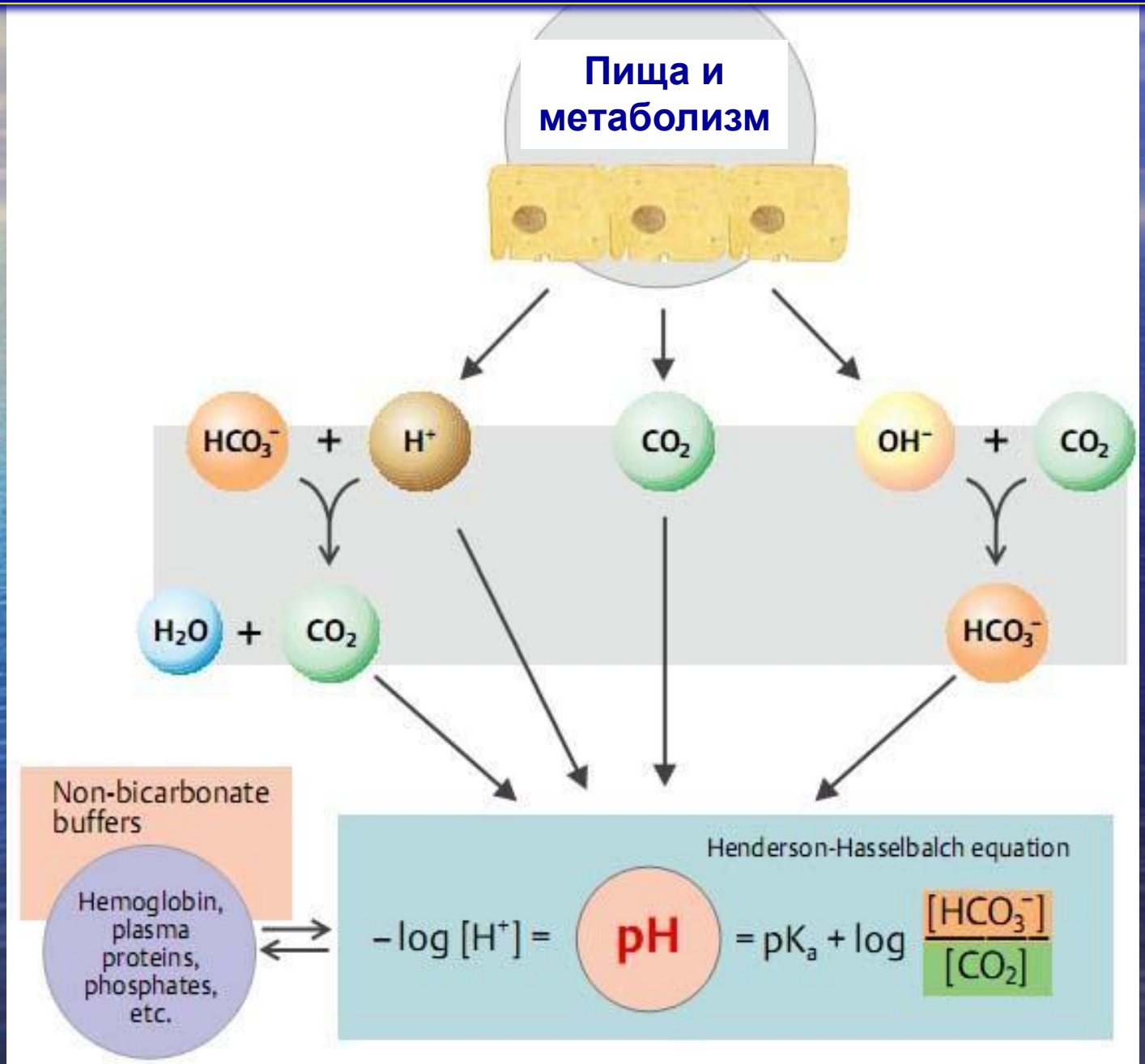


Диапазон изменений pH

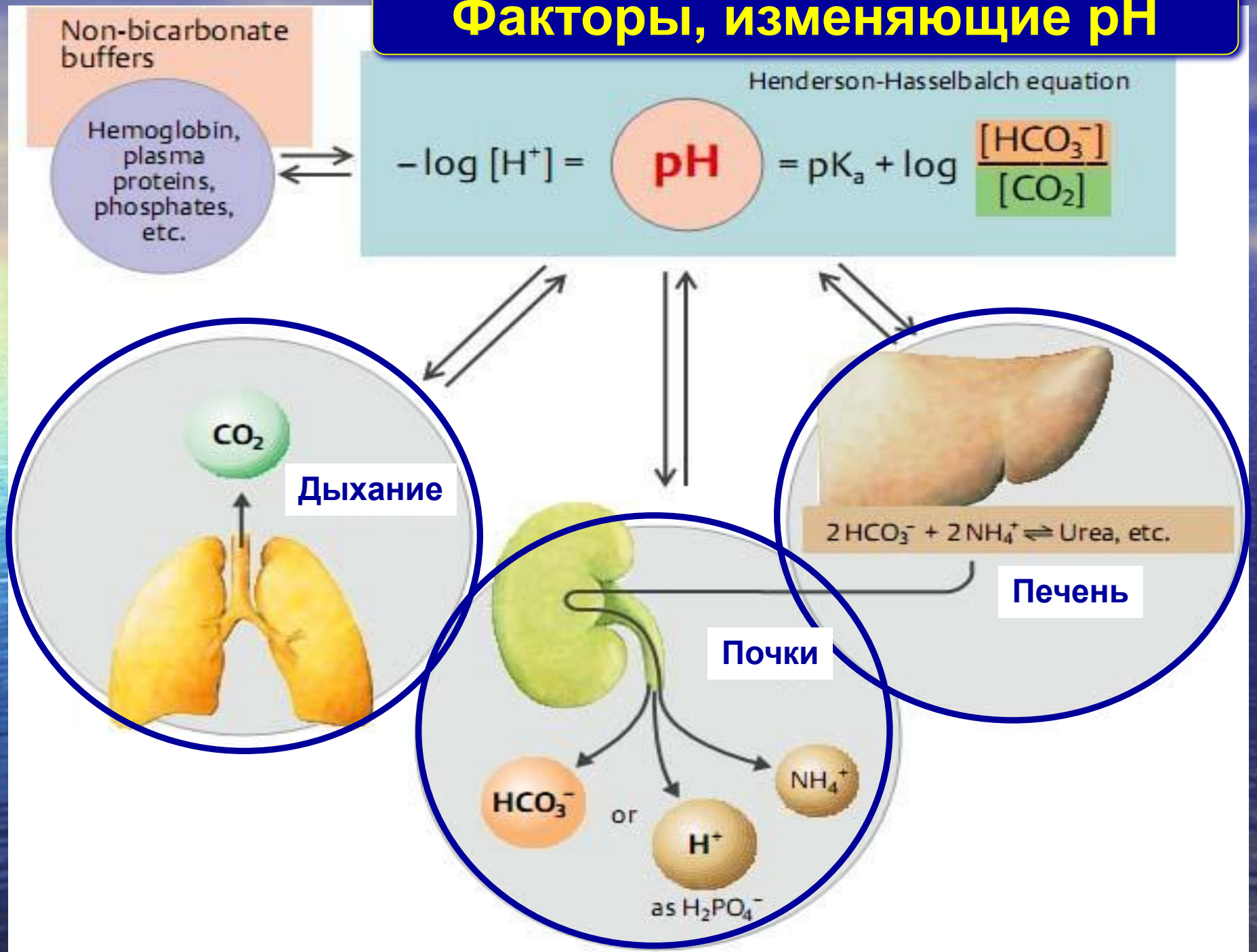
«Физиологическая шкала» – четыре диапазона:

- *Нормальные значения*
- *Компенсация: необходим контроль!*
- *Декомпенсация: требуется вмешательство!*
- *Несовместимо с жизнью!*

ФАКТОРЫ, изменяющие pH крови



Факторы, изменяющие pH



Буферные системы организма

1. Стабильность (поддержание) pH преимущественно обеспечивается активностью буферных систем
2. Буферная система – химически активная единица, которая минимализует сдвиг pH при добавлении кислоты или основания
3. Оперативная регуляция pH зависит от работы буферных систем во вне- и внутриклеточной средах организма
4. Важно: буферные системы не предотвращают изменения pH

Величина pH жидкостных сред организма регулируется 3 механизмами

1-я линия регуляции pH – вне- и внутрикл. буферные системы

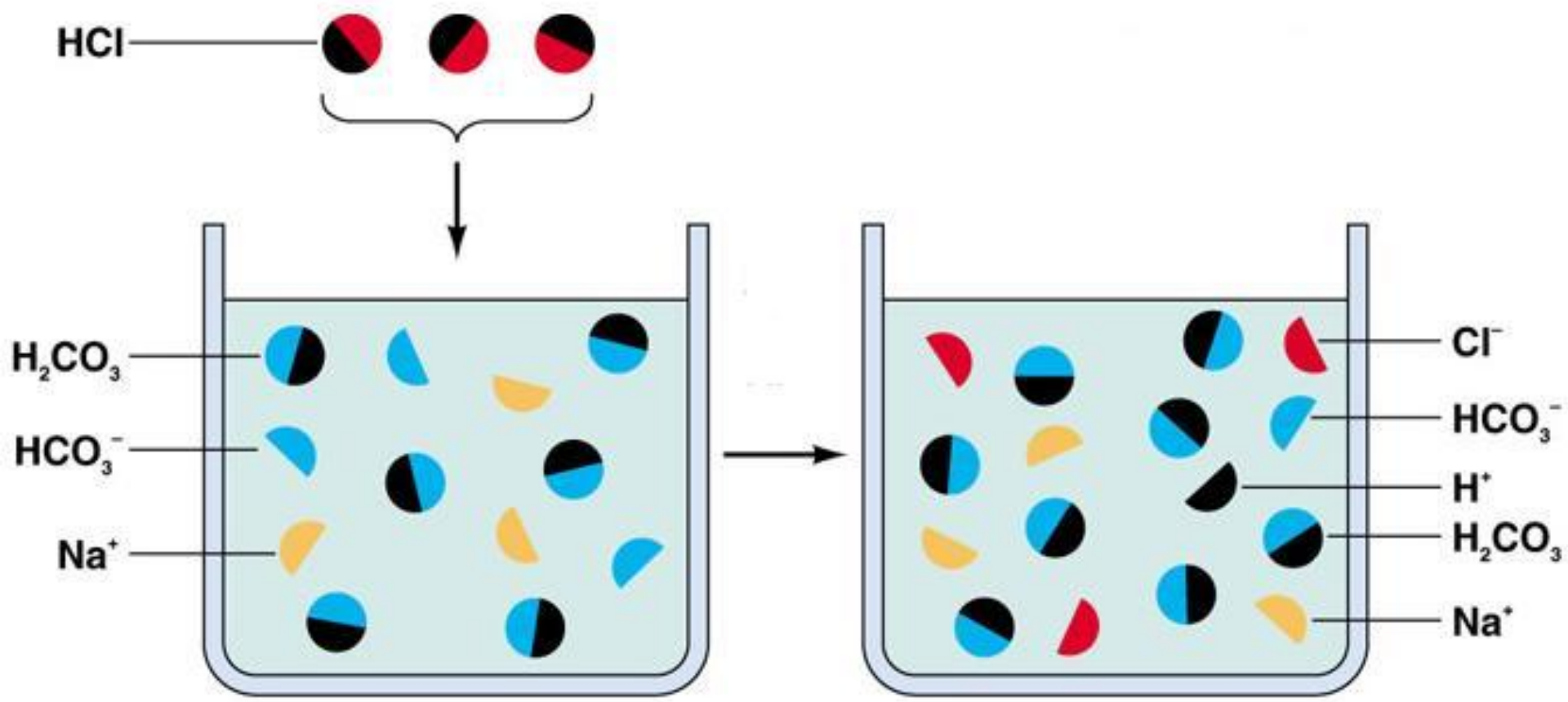
2-я линия регуляции pH – лёгкие (контроль выделения CO_2)

3-я линия регуляции pH – почки (контроль выделения H^+ и регуляция выделения HCO_3^-

Как работает буфер?

1. Смесь слабой кислоты и ее соли с сильным основанием
или слабого основания и его соли с сильной кислотой

2. Цель – связать поступающие извне H^+ и OH^-



Буферные системы организма

БФ *в крови*

- HCO_3^-
- гемоглобин
- белковая
- фосфатная

***Тканевые* БС**

- Мышцы
- Кости

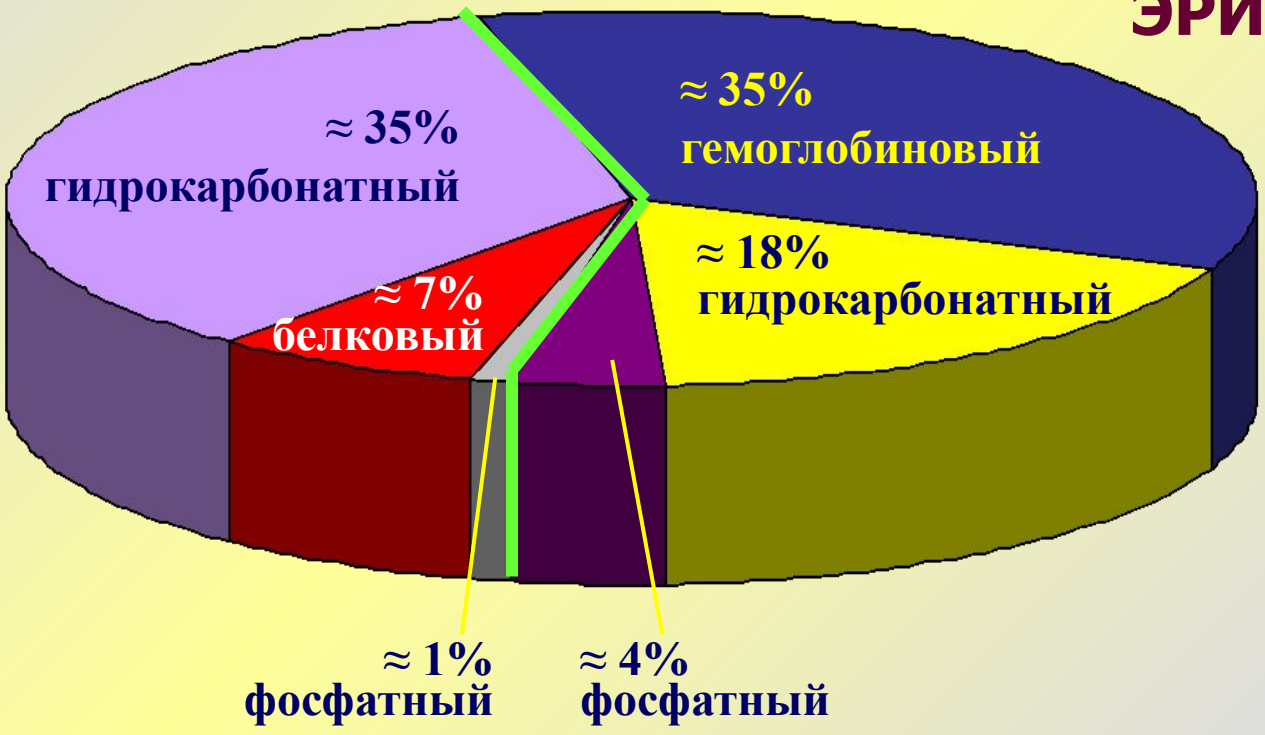
Buffer Pairs	Buffer System	pK Values	Reaction
HCO_3^-/H_2CO_3	Bicarbonate	6.1	$H^+ + HCO_3^- \gtrless H_2O + CO_2$
Hb^-/HHb	Hemoglobin	7.3	$HHb \rightleftharpoons H^+ + Hb^-$
$HPO_4^-/H_2PO_4^-$	Phosphate	6.8	$H_2PO_4 \rightleftharpoons H^+ + HPO_4^-$
Pr^-/HPr	Plasma proteins	6.7	$HPr \rightleftharpoons H^+ + Pr^-$

Organs	Mechanism
Lungs	Regulates retention or elimination of CO_2 and therefore H_2CO_3 concentration
Ionic shifts	Exchange of intracellular potassium and sodium for hydrogen
Kidneys	Bicarbonate reabsorption and regeneration, ammonia formation, phosphate buffering
Bone	Exchanges of calcium, phosphate, and release of carbonate

HCO_3^-, bicarbonate; *H_2CO_3*, carbonic acid; *Hb^-*, hemoglobin; *HPO_4^-*, phosphate; *Pr* , *protein.*

ОТНОСИТЕЛЬНАЯ ЁМКОСТЬ БУФЕРОВ КРОВИ

ПЛАЗМА **ЭРИТРОЦИТЫ**



БУФЕРЫ КРОВИ

≈ 43%

ПЛАЗМА

≈ 35%

ГИДРОКАРБОНАТНЫЙ

≈ 7%

БЕЛКОВЫЙ

≈ 1%

ФОСФАТНЫЙ

≈ 57%

ЭРИТРОЦИТЫ

≈ 35%

ГЕМОГЛОБИНОВЫЙ

≈ 18%

ГИДРОКАРБОНАТНЫЙ

≈ 4%

ФОСФАТНЫЙ

Респираторные механизмы поддержания pH

Респираторный механизм регулирует колебания CO_2

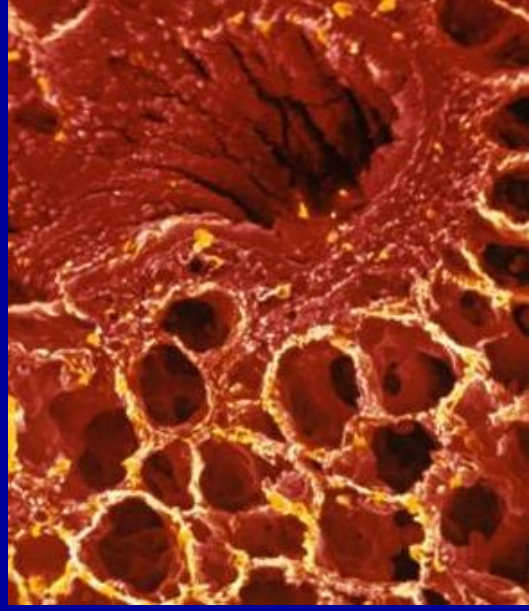
1. Пр каждом выдохе организм выделяет CO_2 и H_2O

2. Гиповентиляция вызывает дыхательный ацидоз, при гипервентиляции развивается дыхательный алкалоз. Респираторные нейроны при этом регулируют частоту и глубину дыхания (дыхательный объём)

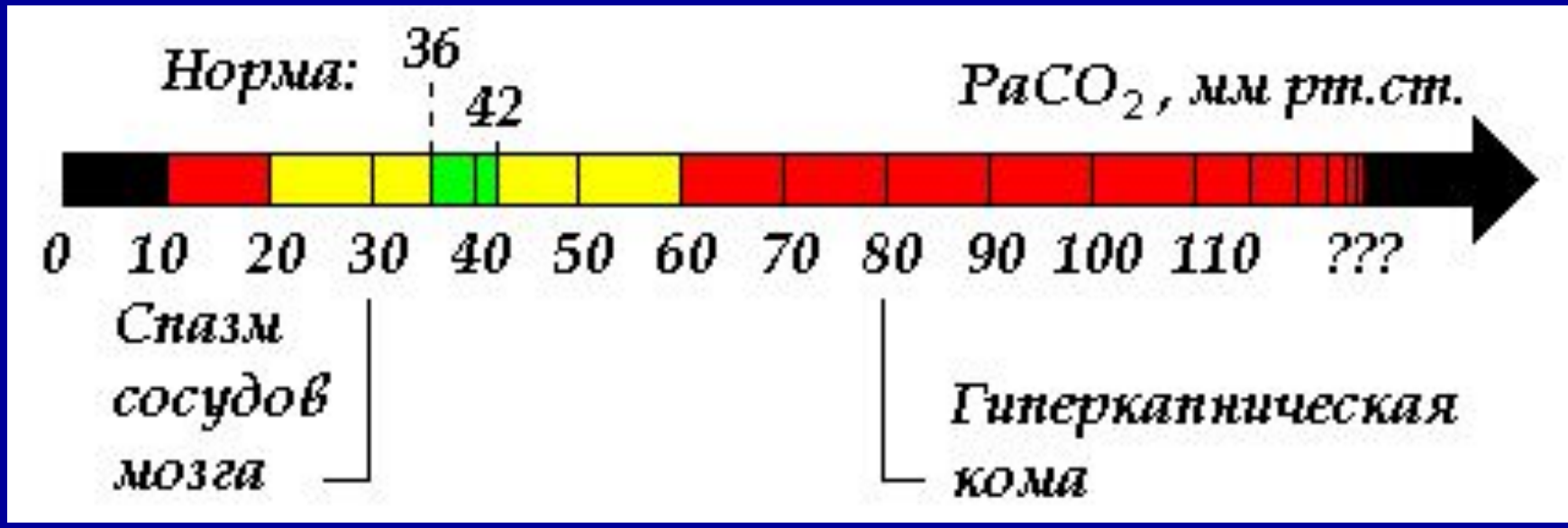
3. Изменения параметров частоты и глубины дыхания могут частично скорректировать метаболические нарушения

4. Повышенный уровень напряжения CO_2 в крови – мощный стимул для гипервентиляции; при этом в большей степени активируются центральные, в меньшей – периферические хеморецепторы

Легкие: выделение CO_2



- Нормальные значения
- Компенсация: необходим контроль!
- Декомпенсация: требуется вмешательство!
- Несовместимо с жизнью!



Почечные механизмы поддержания pH

Почечные механизмы – мощнейший источник компенсации изменений pH.
Медленно активирующийся, но длительно действующий

1. Почки – наиболее эффективный регулятор pH крови

2. Почки экскретируют большее кол-во кислот , чем лёгкие. При необходимости могут экскретировать основания, что лёгкие делать вообще не могут

Почки фильтруют HCO_3^-

2 мощнейшие внутри-канальцевые БС

Уровень K^+ в плазме детерминирует выделение почками H^+

Альдостерон!

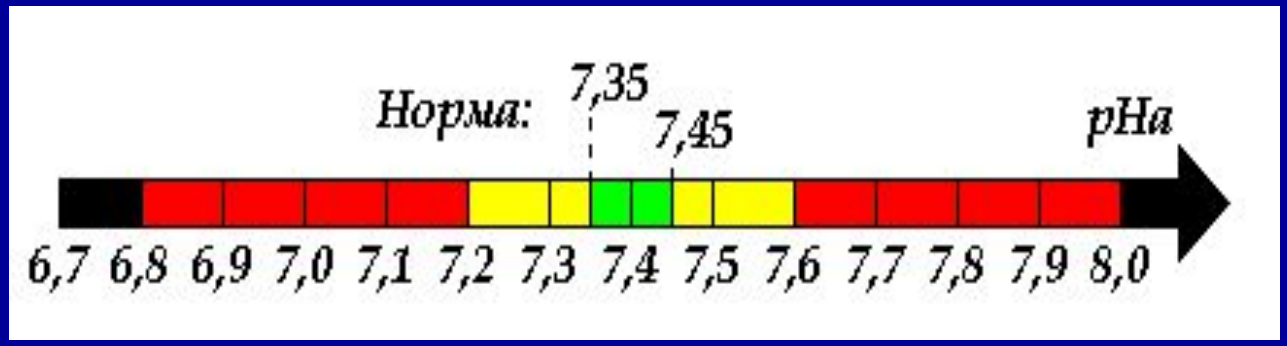
Консервация или эли-минация HCO_3^- ионов

Фосфатная буферная с-ма

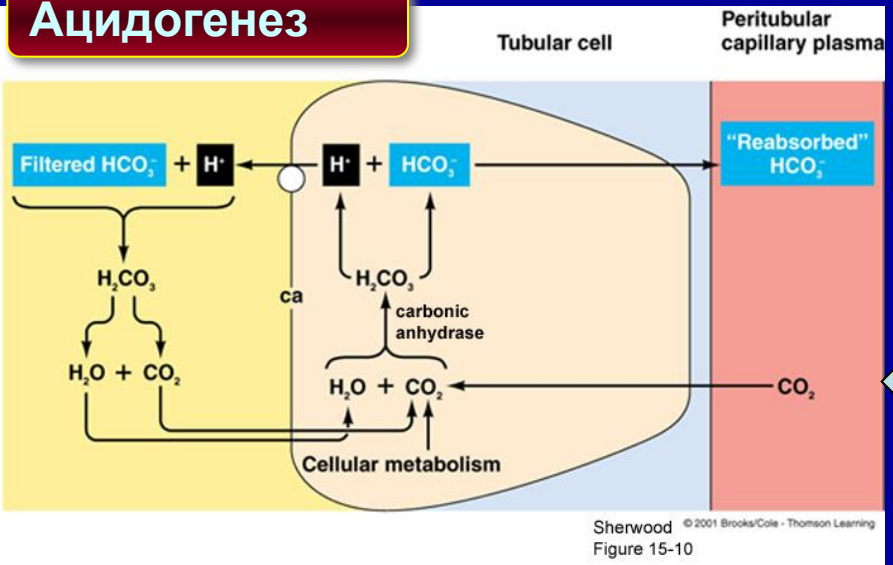
Аммиачная буферная с-ма

Выделение мочевой к-ты

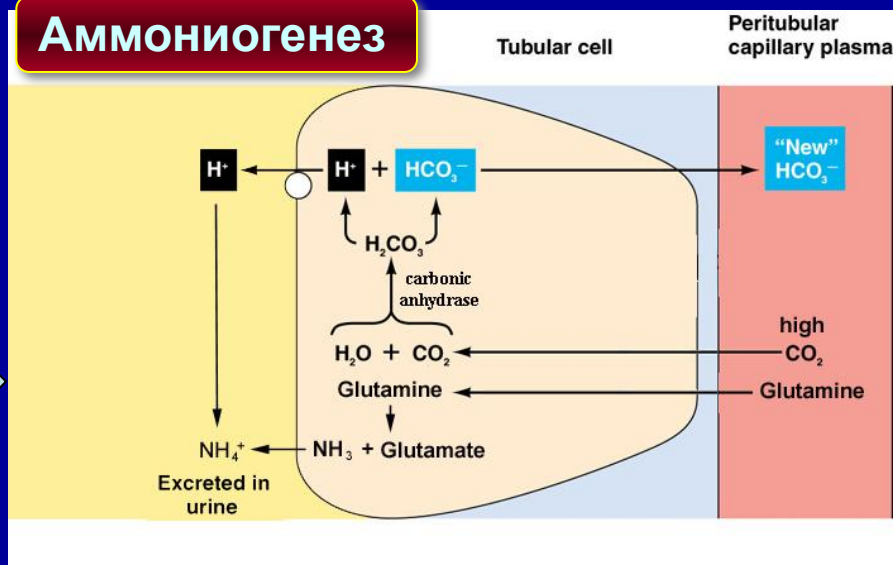
Почки : регуляция pH мочи



Ацидогенез



Аммониогенез



ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ("ОРГАННЫЕ") МЕХАНИЗМЫ УСТРАНЕНИЯ / УМЕНЬШЕНИЯ СТЕПЕНИ СДВИГОВ КЩР

ЛЁГКИЕ:

изменение объёма вентиляции альвеол → $\pm p_aCO_2$

ПОЧКИ:

изменение активности:

- ацидогенеза
- аммониогенеза
- секреции фосфатов
- K^+-Na^+ обмена

ПЕЧЕНЬ:

- активация химических буферных систем
- изменение метаболизма:
  - √ синтез белков крови
  - √ образование аммиака
  - √ активация глюконеогенеза (при ацидозе)
  - √ глюкуронизация и сульфатация метаболитов и ксенобиотиков
- экскреция кислых и основных веществ с желчью

ЖЕЛУДОК:

- изменение секреции HCl

КИШЕЧНИК:

- секреция кишечного сока
- реабсорбция компонентов химических буферов
- ± всасывания жидкости

PANCREAS:

- ± синтеза бикарбонатов клетками внешней секреции

Нарушения кислотно-щелочного равновесия

1. Понятия *ацидоз* и *алкалоз* описывают клинические состояния, возникающие в результате изменения концентрация CO_2 и HCO_3^-

2. *Алкалоз* развивается при повышении pH крови выше нормальных показателей (pH>7.45)

3. *Ацидоз* развивается при снижении pH крови ниже нормы (pH<7.35)

	Primary Disturbance			Compensations		
	pH	P_{CO_2}	HCO_3^-	pH	P_{CO_2}	HCO_3^-
Metabolic acidosis	↓	N	↓	↑-N	↓	↓
Metabolic alkalosis	↑	N	↑	↓-N	↑	↑
Respiratory acidosis	↓	↑	N	↑-N	↑	↑
Respiratory alkalosis	↑	↓	N	↓-N	↓	↓

ЭОТАР-МЕД, 2004

ВИДЫ НАРУШЕНИЙ КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОГО РАВНОВЕСИЯ

КРИТЕРИИ

- *Направленность изменений $[H^+]$ и pH*
- *Степень компенсированности расстройств КЩР*
- *Происхождение причин нарушений КЩР*
- *Причины и механизмы развития нарушений КЩР*

ВИДЫ НАРУШЕНИЙ КЩР

- *ацидозы*
- *алкалозы*

- компенсированные (pH 7,35 – 7,45)
- некомпенсированные (pH ≤7,34; ≥7,46)

- экзогенные
- эндогенные

- газовые (респираторные)
- негазовые:
  - метаболические,
  - выделительные:
    - почечные,
    - желудочные,
    - кишечные,
    - ”потовыделительные” (гипогидратационные)
  - экзогенные

- смешанные (комбинированные)

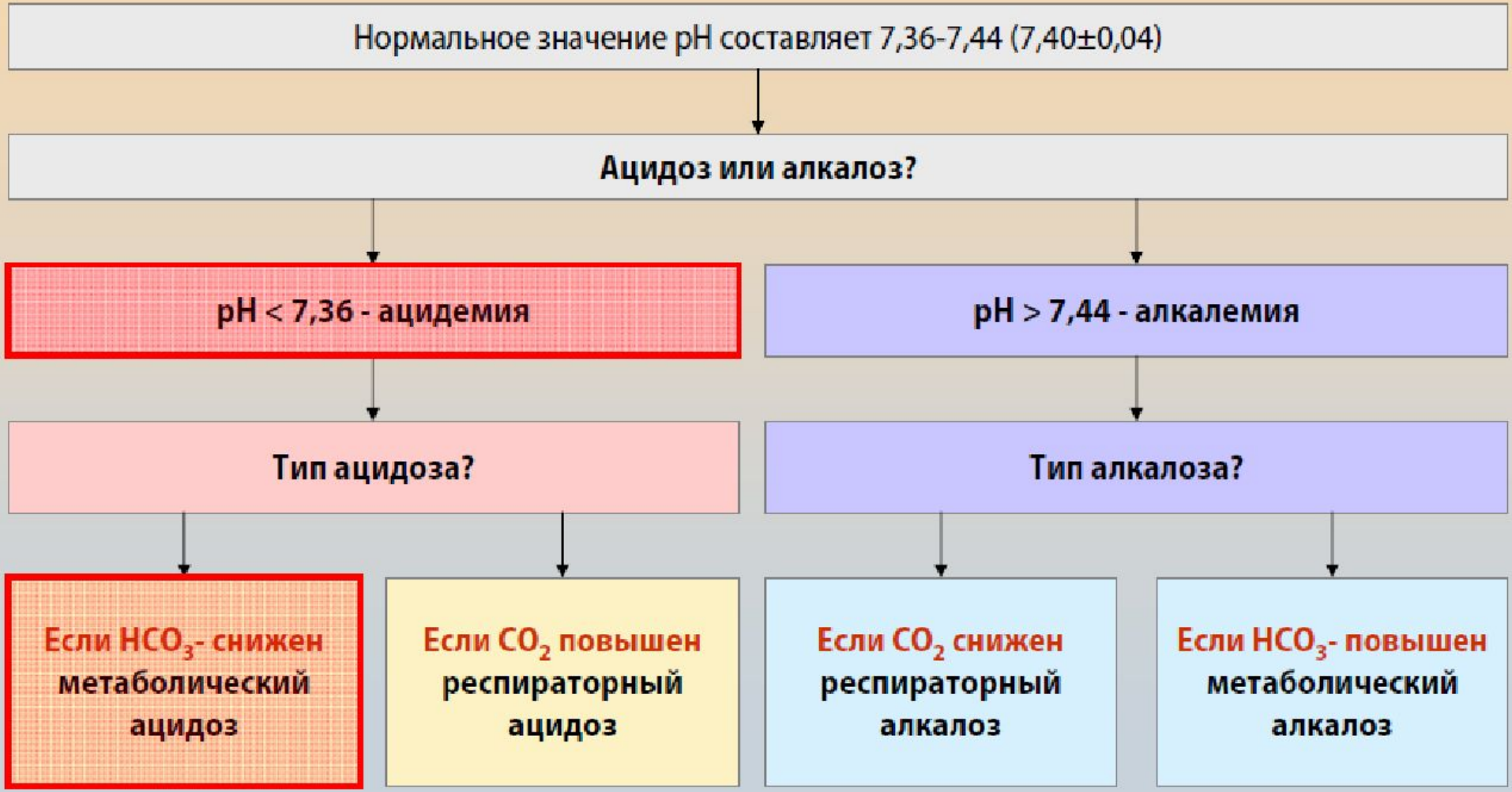
ВОПРОС?

1	pH	pCO2	HCO3	Интерпретация
2	7.41	40	24	?
3	7.5	42	35	?
4	6.72	40	5	?
5	7.26	63	25	?
1	7.52	18	25	?

ОТВЕТ!

1	pH	pCO2	HCO3	Интерпретация
2	7.41	40	24	норма
3	7.5	42	35	метаболический алкалоз
4	6.72	40	5	метаболический ацидоз
5	7.26	63	25	дыхательный ацидоз
1	7.52	18	25	дыхательный алкалоз

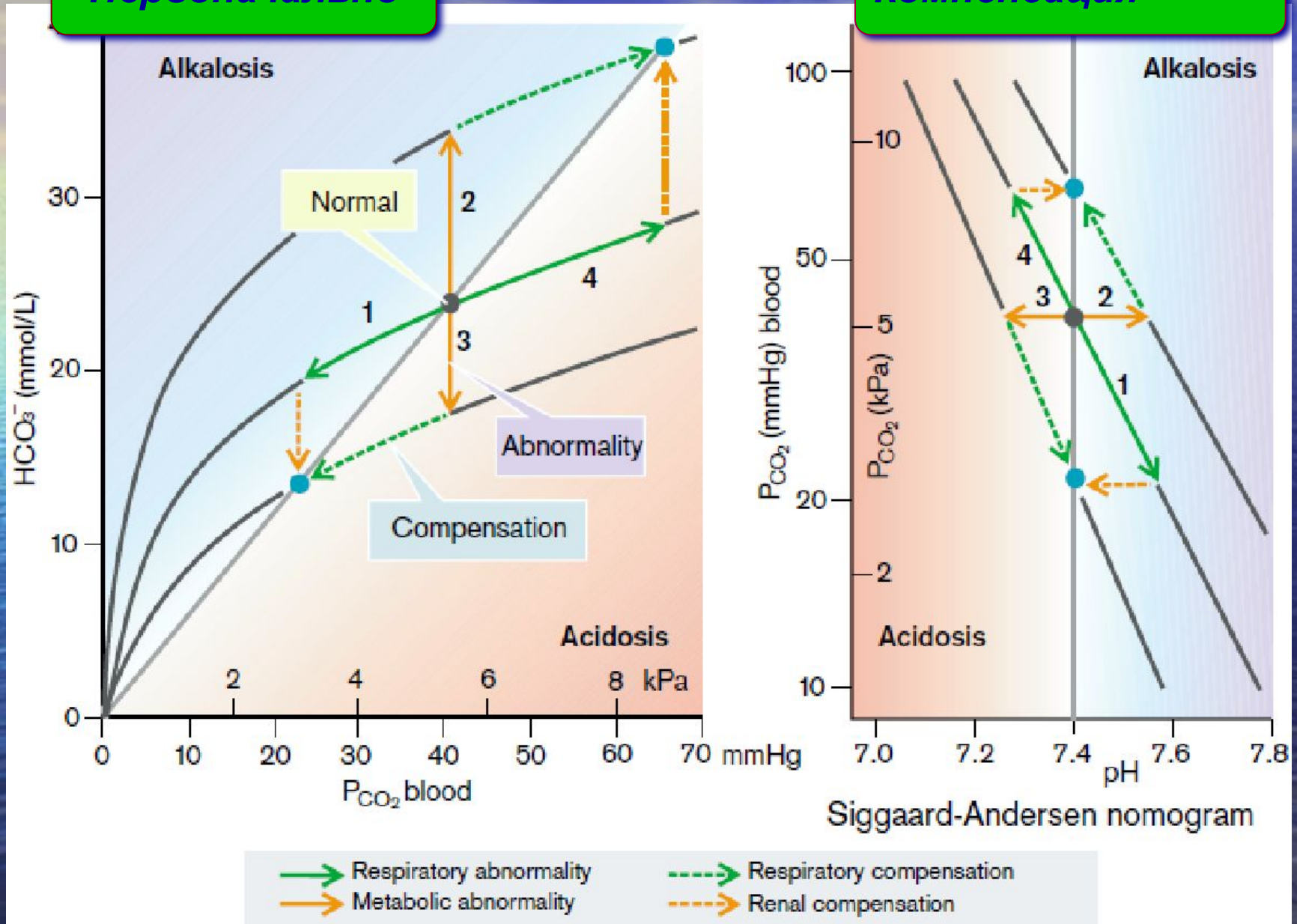
ПОМОЩЬ!


Нормальное значение pH составляет 7,36-7,44 (7,40±0,04)
Ацидоз или алкалоз?
pH < 7,36 - ацидемия
pH > 7,44 - алкалемия
Тип ацидоза?
Тип алкалоза?
Если HCO_3- снижен метаболический ацидоз
Если CO_2 повышен респираторный ацидоз
Если CO_2 снижен респираторный алкалоз
Если HCO_3- повышен метаболический алкалоз

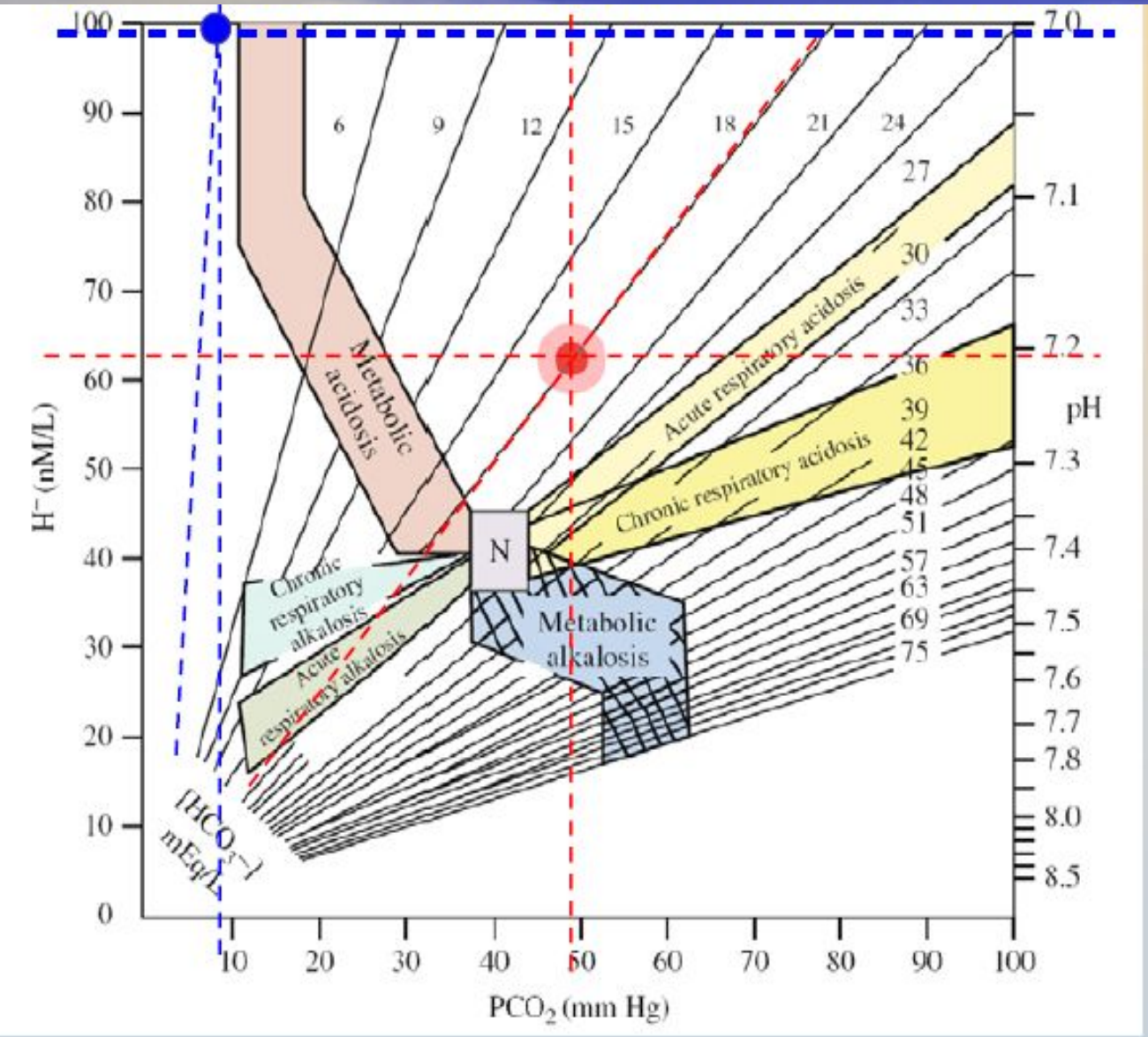
Ацидоз и\или Алкалоз #1

Первоначально

Компенсация

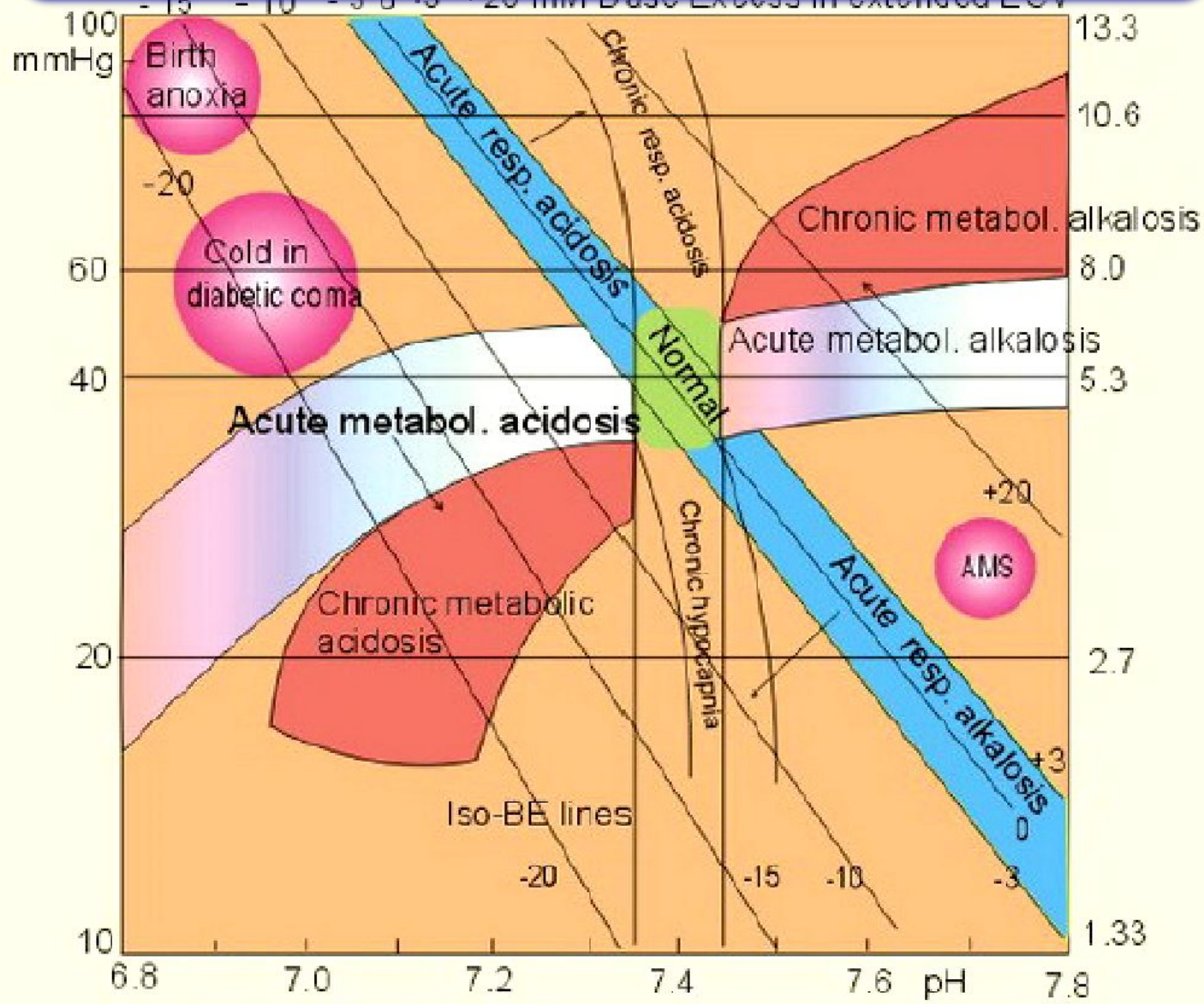


Ацидоз и\или Алкалоз #2



- **Картирование** — простейший способ анализа КЩР.
- Сопоставление pH, PCO_2 и бикарбоната (диагональные линии).
- Нельзя выявить тройные расстройства (два метаболических и одно респираторное).
- **«Белое поле»** — высока вероятность «смешанных расстройств».

Ацидоз и\или Алкалоз #3
9 состояний Ван-Слайка



Combine data with case history and common sense.

ГАЗОВЫЕ НАРУШЕНИЯ КЩР

ПРИЧИНА:

первичное изменение p_aCO_2

СЛЕДСТВИЕ:

изменение $[HCO_3^-]/[H_2CO_3]$

ПРОЯВЛЕНИЯ:

АЦИДОЗ:

↓pH
↑p_aCO_2
↑$[H_2CO_3]$
↑$[HCO_3^-]$
(реакция компенсации)

АЛКАЛОЗ:

↑pH
↓p_aCO_2
↓$[H_2CO_3]$
↓$[HCO_3^-]$
(реакция компенсации)

НЕГАЗОВЫЕ НАРУШЕНИЯ КЩР

ПРИЧИНА:

первичное изменение $[HCO_3^-]/[H_2CO_3]$

ПРОЯВЛЕНИЯ:

АЦИДОЗ:

↓pH

↓$[HCO_3^-]$!

↓pCO_2

(реакция компенсации)

АЛКАЛОЗ:

↑pH

↑$[HCO_3^-]$!

↑pCO_2

(реакция компенсации)

МЕХАНИЗМЫ КОМПЕНСАЦИИ РЕСПИРАТОРНОГО АЦИДОЗА

СРОЧНЫЕ

- АКТИВАЦИЯ КЛЕТОЧНЫХ БУФЕРОВ
  - ГЕМО-ГЛОБИНОВОГО
  - БЕЛКОВОГО
- АКТИВАЦИЯ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ БУФЕРОВ
- УВЕЛИЧЕНИЕ ОБМЕНА HCO_3^- ЭРИТРОЦИТОВ НА Cl^- ПЛАЗМЫ КРОВИ

ДОЛГОВРЕМЕННЫЕ (главным образом почечные)

- АКТИВАЦИЯ АЦИДОГЕНЕЗА
- УСИЛЕНИЕ АММОНИОГЕНЕЗА
- УВЕЛИЧЕНИЕ СЕКРЕЦИИ NaH_2PO_4
- ПОВЫШЕНИЕ РЕАБСОРБЦИИ Na^+

↑[HCO_3^-]

УСТРАНЕНИЕ (УМЕНЬШЕНИЕ СТЕПЕНИ) ГАЗОВОГО АЦИДОЗА

МЕХАНИЗМЫ КОМПЕНСАЦИИ РЕСПИРАТОРНОГО АЛКАЛОЗА

МЕХАНИЗМЫ КОМПЕНСАЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО АЦИДОЗА

СРОЧНЫЕ

- УВЕЛИЧЕНИЕ ОБЪЕМА АЛЬВЕОЛЯРНОЙ ВЕНТИЛЯЦИЙ
- АКТИВАЦИЯ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ БУФЕРНЫХ СИСТЕМ
- АКТИВАЦИЯ КЛЕТОЧНЫХ БУФЕРНЫХ СИСТЕМ

ДОЛГОВРЕМЕННЫЕ
(главным образом почечные)

- АКТИВАЦИЯ ПОЧЕЧНЫХ МЕХАНИЗМОВ:
  - АММОНИОГЕНЕЗА
  - АЦИДОГЕНЕЗА
  - СЕКРЕЦИИ NaH_2PO_4
  - РЕАБСОРБЦИИ Na^+
- АКТИВАЦИЯ ГИДРОКАРБОНАТНОГО И ФОСФАТНОГО БУФЕРОВ ОСТЕОЦИТОВ
- УВЕЛИЧЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ HCl В ЖЕЛУДКЕ
- ПОВЫШЕНИЕ АКТИВНОСТИ ПЕЧЕНОЧНЫХ МЕХАНИЗМОВ КОМПЕНСАЦИИ

$\uparrow[HCO_3^-]$

УСТРАНЕНИЕ (УМЕНЬШЕНИЕ СТЕПЕНИ) МЕТАБОЛИЧЕСКОГО АЦИДОЗА

МЕХАНИЗМЫ КОМПЕНСАЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО АЛКАЛОЗА

СРОЧНЫЕ

ДОЛГОВРЕМЕННЫЕ

АКТИВАЦИЯ КЛЕТОЧНЫХ МЕХАНИЗМОВ

- гликолиза
- белкового буфера
- цикла трикарбоновых кислот
- увеличение обмена Cl^- клеток на HCO_3^- межклеточной среды

СНИЖЕНИЕ ОБЪЕМА АЛЬВЕОЛЯРНОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ

АКТИВАЦИЯ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ БУФЕРОВ (КИСЛОТНАЯ ЕМКОСТЬ ИХ ВЕСЬМА МАЛА)

УВЕЛИЧЕНИЕ ВЫВЕДЕНИЯ ПОЧКАМИ ИЗБЫТКА HCO_3^-

$\downarrow[HCO_3^-]$

УСТРАНЕНИЕ (УМЕНЬШЕНИЕ СТЕПЕНИ) МЕТАБОЛИЧЕСКОГО АЛКАЛОЗА

ВИДЫ ВЫДЕЛИТЕЛЬНОГО АЦИДОЗА

ПОЧЕЧНЫЙ

* накопление в организме кислот
* потеря им оснований

КИШЕЧНЫЙ

* потеря организмом оснований

ГИПЕРСАЛИВАЦИОННЫЙ

* потеря организмом оснований

ПРИМЕРЫ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ И ВОЗДЕЙСТВИЙ, ВЫЗЫВАЮЩИХ ВЫДЕЛИТЕЛЬНЫЙ АЦИДОЗ:

- почечная недостаточность
- интоксикация сульфаниламидами
- ”обессоливающий” нефрит
- гипоксия ткани почек

- диарея
- фистула тонкого кишечника
- открытая рана тонкого кишечника
- рвота кишечным содержимым

- стоматиты
- отравление никотином, препаратами ртути
- токсикоз беременных
- гельминтоз

ГЭОТАР-МЕД, 2004

МЕХАНИЗМЫ КОМПЕНСАЦИИ ВЫДЕЛИТЕЛЬНОГО АЦИДОЗА

СРОЧНЫЕ

- УВЕЛИЧЕНИЕ ОБЪЕМА АЛЬВЕОЛЯРНОЙ ВЕНТИЛЯЦИЙ
- АКТИВАЦИЯ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ БУФЕРНЫХ СИСТЕМ
- АКТИВАЦИЯ КЛЕТОЧНЫХ БУФЕРНЫХ СИСТЕМ

ДОЛГОВРЕМЕННЫЕ

ПРИ ПОЧЕЧНОМ ВЫДЕЛИТЕЛЬНОМ АЦИДОЗЕ МАЛОЭФФЕК-ТИВНЫ

- АКТИВАЦИЯ ПОЧЕЧНЫХ МЕХАНИЗМОВ:
  - АММОНИОГЕНЕЗА
  - АЦИДОГЕНЕЗА
  - СЕКРЕЦИИ NaH_2PO_4
  - РЕАБСОРБЦИИ Na^+
- АКТИВАЦИЯ ГИДРОКАРБОНАТНОГО И ФОСФАТНОГО БУФЕРОВ ОСТЕОЦИТОВ
- ПОВЫШЕНИЕ АКТИВНОСТИ ПЕЧЕНОЧНЫХ МЕХАНИЗМОВ КОМПЕНСАЦИИ
- УВЕЛИЧЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ HCl В ЖЕЛУДКЕ

$\uparrow[HCO_3^-]$

УСТРАНЕНИЕ (УМЕНЬШЕНИЕ СТЕПЕНИ) ВЫДЕЛИТЕЛЬНОГО АЦИДОЗА

ВИДЫ ВЫДЕЛИТЕЛЬНОГО АЛКАЛОЗА

ЖЕЛУДОЧНЫЙ

*потеря HCl желудочного сока

ПОЧЕЧНЫЙ

*увеличение реабсорбции оснований

*повышение выведения хлоридов, K^+

*усиление экскреции H^+ в почках

КИШЕЧНЫЙ

*увеличение выведения K^+ через кишечник

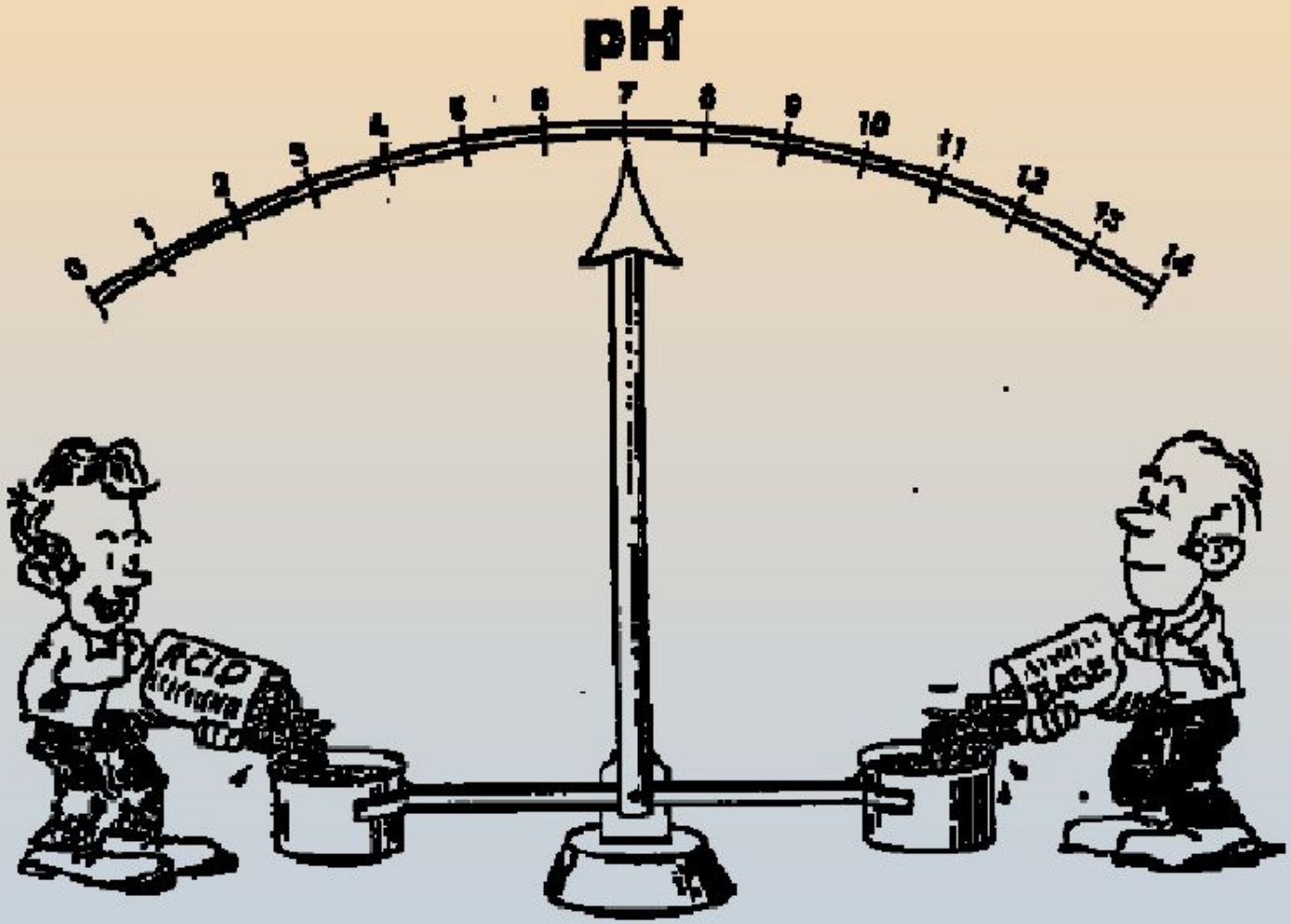
ДЕГИДРАТАЦИОННЫЙ (потеря Cl^-)

ПРИМЕРЫ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ И ВОЗДЕЙСТВИЙ, ВЫЗЫВАЮЩИХ ВЫДЕЛИТЕЛЬНЫЙ АЛКАЛОЗ

- токсикоз беременных
- пилороспазм
- пилоростеноз
- кишечная непроходимость. Сопровождается повторной рвотой желуд. содержимым

- длительное применение диуретиков, антибиотиков, нитратов

- злоупотребление слабительными
- повторное применение клизм

- длительное интенсивное потовыделение

Спасибо за внимание!