

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Забайкальский государственный университет»
(ФГБОУ ВО «ЗабГУ»)

УДК 615.1 591.11 612.42 591.144
№ госрегистрации 01201253590
Инт. №



УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной и
инновационной работе,
д-р техн. наук, профессор

А.Н. Хатькова
А.Н. Хатькова

31 01 2017 г.

ОТЧЕТ
О НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ

Закономерности и механизмы структурных изменений в органах и тканях при экспериментальном
лактат-ацидозе. Механизмы развития ДВС-синдрома при метаболическом ацидозе в эксперименте
и клинике

по теме:

МЕХАНИЗМЫ И ЗАКОНОМЕРНОСТИ СТРУКТУРНЫХ И УЛЬТРАСТРУКТУРНЫХ
ИЗМЕНЕНИЙ ОРГАНОВ ВЫДЕЛЕНИЯ (ПОЧКА, ЛЕГКОЕ)
ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ АЦИДОЗЕ
(заключительный)

Начальник ИИУ

Кривош 31.01.17 С. Крапивина

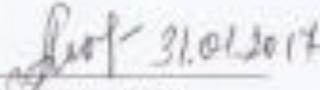
Руководитель темы

Е.В. Альфонсова Е.В. Альфонсова

31.01.2017

СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ

Руководитель темы:
кандидат медицинских наук,
доцент

 31.01.2017 Альфонсова Е. В.

подпись, дата

РЕФЕРАТ

Отчет 117 с., 4 ч., 9 табл., 3 рис., 179 источников.

ОСТРЫЙ ЛАКТАТ-АЦИДОЗ, PH, КЩР, ГЕМОСТАЗ, ФИБРИНОЛИЗ, КИСЛОТНО-ОСНОВНОЕ СОСТОЯНИЕ, ЧЕРЕПНО-МОЗГОВАЯ ТРАВМА САХАРНЫЙ ДИАБЕТ, МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ АЦИДОЗ, ПОЛИОРГАННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ, ДИССИМИНИРОВАННОЕ ВНУТРИСОСУДИСТОЕ СВЕРТЫВАНИЕ, МИОКАРД, ИНФАРКТ МИОКАРДА, ЭЛЕКТРОННАЯ МИКРОСКОПИЯ, МИОКАРДИОДИСТРОФИЯ, ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ.

Нарушения кислотно-основного баланса являются скорее правилом, чем исключением у больных, находящихся в отделениях интенсивной терапии. Ацидотические состояния осложняют течение многих заболеваний, являясь важнейшей составляющей самых разнообразных нозологических форм патологии, включающих такие типовые патологические процессы, как воспаление, лихорадка, шок и другие (А.А.Байрамов и др., 1999; D.De Backer, 2003; С.С.Костюченко, 2009). Всегда, когда имеется дисфункция жизненно-важных систем организма – респираторной, сердечно-сосудистой и мочевыделительной, становится невозможной ауторегуляция баланса кислот, оснований, электролитов и воды. Эти расстройства, будучи не распознанными и нескорректированными, во многом определяют исход лечения основного заболевания (С.С.Костюченко, 2009; В.В.Унжаков и др., 2009).

Целью исследования 3 этапа явилось изучение закономерностей развития сдвигов в системе гемостаза у больных разного профиля с нарушениями кислотно-основного состояния в сторону ацидоза

Задачи исследования 3 этапа:

1. Выявить роль метаболического ацидоза в механизме сдвигов в системе гемостаза у больных с острой и сочетанной черепно-мозговой травмой и сахарным диабетом.
2. Установить корреляционные взаимоотношения между отдельными показателями кислотно-основного равновесия и состоянием системы гемостаза в эксперименте и клинике

Методы исследования морфологического материала.

В ходе исследования оценивались параметры кислотно-щелочного равновесия (КЩР) и водно-электролитного баланса (на анализаторе газов и электролитов -RapidPoint 400): pH крови, $p\text{CO}_2$, $t\text{CO}_2$, $p\text{O}_2$, BE, SBC, HCO_3 , электролиты K^+ , Na^+ , Ca^{2+} и показатели системы гемостаза (автоматический анализатора гемостаза «STA compact»): концентрация фибриногена, тромбиновое время (ТВ), протромбиновое время (ПВ), протромбиновый индекс (ПИ), МНО, АЧТВ, D-димеры, количество тромбоцитов. Учитывались данные электрокардиографии, биохимические показатели крови (билирубин, креатинин, мочевины, АЛТ, АСТ), и результаты патологоанатомического вскрытия.

Статистическая обработка материала проводилась на ПЭВМ Pentium с использованием пакета программ MicrosoftExcel 2007 для операционной системы Windows-7.

Достоверность различий показателей в группах оценивали по величине t – критерия Стьюдента.

ГОСТ 7.32 – 2001 «Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления».

Персональный компьютер. Программное обеспечение.

Выводы:

1. Показатели свертывания крови в различных регионах сердечно-сосудистой системы не одинаковы и тесным образом связаны с интенсивностью метаболических процессов. Наибольшая скорость свертывания крови отмечается в пробах, взятых из

правого предсердия, здесь же определялось самое низкое значение рН. Аортальная кровь свертывалась значительно медленнее. Самым продолжительным время свертывания плазмы получено из крови бедренной артерии; максимальная скорость свертывания оказалась в крови воротной вены.

2. ДВС-синдром, развивающийся в результате острого лактат-ацидоза, в различных регионах сердечно-сосудистой системы характеризуется многофазным течением. При рН 7,2-7,0 наряду с гиперкоагуляцией, появляются сладжи эритроцитов, наблюдается умеренное снижение концентрации фибриногена и нарастание РМФК. Увеличение глубины ацидоза и его продолжительности приводит к спонтанной агрегации тромбоцитов и потреблению факторов свёртывания крови, что, в конечном итоге, ведет к развитию вторичной гипокоагуляции. При этом удлиняются основные параметры и снижается амплитуда ТЭГ, падает число и уменьшается ζ -потенциал тромбоцитов. Прохождение крови через печень изменяет ее гемокоагуляционные свойства, направленные на коррекцию процессов гемостаза.

3. У больных с черепно-мозговой травмой и сахарным диабетом 1 и 2 типов отмечаются признаки метаболического ацидоза, характеризующиеся снижением рН крови до 7,21, низким уровнем карбонатов (HCO_3), стандартных бикарбонатов (SB), общих карбонатов ($t\text{CO}_2$), и отрицательным значением концентрации буферных оснований (BE). У таких больных усиливается постоянное внутрисосудистое свёртывание крови, снижается число тромбоцитов, сокращается АЧТВ, удлиняется протромбиновое время (МНО) повышается концентрация РМФК и D – димеров. Выявленные прямые и обратные корреляционные связи умеренной и сильной степени между показателями кислотно-щелочного равновесия и системы гемостаза свидетельствуют о том, что сдвиг метаболический ацидоз является фактором риска в развитии ДВС-синдрома, сопровождаемого полиорганной недостаточностью

Инструментарий, использованный при выполнении отдельных видов работ (этапов) по Государственному контракту:

1. Olympus VX41 микроскоп лабораторно-исследовательского класса
2. Специализированная фотовидеокамера для микроскопии цифровая цветная камера ProgRes C5
3. Программное обеспечение для анализа изображения Мастер морфология 5.2.
4. Стереоскопический микроскоп ЛабоСтеми-Лонгер со специализированной фотовидеокамерой
5. Цифровая камера DCM500 для использования с микроскопом
6. Весы технические аптечные ВА-4М (до 1 кг.)
7. Аквадистиллятор ДЭ-4
8. Фотоколориметр КФК-2
9. рН-метр стационарный рН 211
10. Центрифуга лабораторная СМ-12
11. Баня лабораторная ТW-2
12. Электрокоагулограф Н-344
13. Микротом санный "МС-2"
14. Термостат ТС-1/80 СПУ
15. Шкаф сушильный
16. Весы лабораторные ВЛР 200
17. Персональный компьютер с программным обеспечением
18. Межгосударственный стандарт ГОСТ 7.32-2001.

СОДЕРЖАНИЕ

Содержание	5
Обозначения и сокращения	6
Введение	8
Глава 1. Обобщающий анализ литературы по исследуемой проблеме.....	12
1.2. Нарушения кислотно-щелочного гомеостаза при различных заболеваниях.....	27
1.3 Роль ацидоза в механизмах формирования полиорганной недостаточности.....	39
Глава 2. Методы лабораторной диагностики нарушений кислотно-основного состояния и алгоритмы их интерпретации.....	49
Глава 3. Данные собственных исследований. Нарушения кислотно-щелочного равновесия и системы гемостаза у больных с черепно-мозговой травмой	61
3.1. Нарушения кислотно-щелочного равновесия и системы гемостаза у больных с черепно-мозговой травмой.....	61
3.2. Роль метаболического ацидоза в развитии сдвигов в системе гемостаза и полиорганной недостаточности у больных с сахарным диабетом.....	66
Глава 4. Результаты теоретических и экспериментальных исследований.....	73
4.1. Систематизация и предварительная оценка полученных результатов.....	73
4.2. Оценка полноты решения задач и достижения поставленных целей.....	74
4.3. Сопоставление и обобщение результатов анализа научно-информационных источников и экспериментальных исследований.....	74
4.4. Оценка эффективности полученных результатов в сравнении с современным научно-техническим уровнем.....	76
4.5. Разработка рекомендаций по возможности использования результатов проведенных НИР в реальном секторе экономики.....	76
4.6. Разработка рекомендаций по использованию результатов НИР при создании научно-образовательных курсов.....	77
Список использованных источников.....	7378

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

- АГГ – антигемофильный глобулин
- АДФ – аденозин-5'-дифосфат
- АКТГ – адренкортикотропный гормон
- АМФ – аденозин-5'-монофосфат
- АТФ – аденозин-5'-трифосфат
- ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание
- ИБС- ишемическая болезнь сердца
- ИК – искусственное кровообращение
- КФК – креатинфосфокиназа
- КЩР – кислотно-щелочное равновесие
- КОС – кислотно-основное состояние
- ЛА – лактат-ацидоз
- ЛДГ – лактатдегидрогеназа
- МК – молочная кислота
- МИАКШ – мини-инвазивное аорто-коронарное шунтирование
- НАДФ⁺ - никотинамидадениндинуклеотидфосфат (окисленная форма)
- НАДФН + Н⁺ - никотинамидадениндинуклеотидфосфат (восстановленная форма)
- ПВК – пировиноградная кислота
- РФМК – растворимые фибринмономерные комплексы
- ПКС - пороки клапанов сердца
- ТЭГ - тромбоэластография
- ТГС – тромбогеморрагический синдром
- ФАД – флавинадениндинуклеотид (окисленная форма)
- ФАДН₂– флавинадениндинуклеотид (восстановленная форма)
- pH – стандартный водородный показатель
- ЖКТ- желудочнокишечный тракт
- Hb - гемоглобин
- HbO₂ - оксигемоглобин
- PaO₂ - парциальное давление кислорода в артериальной крови
- PO₂- парциальное давление кислорода
- PCO₂ - парциальное давление углекислого газа
- PaCO₂ - парциальное давление углекислого газа в артериальной крови
- PvO₂ - парциальное давление кислорода в смешанной венозной крови
- PvCO₂ - парциальное давление углекислого газа в смешанной венозной крови

SaO_2 - насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом

SvO_2 - насыщение гемоглобина смешанной венозной крови кислородом

HCO_3^- - бикарбонат

ВВЕДЕНИЕ

Нарушения кислотно-основного баланса являются скорее правилом, чем исключением у больных, находящихся в отделениях интенсивной терапии. Ацидотические состояния осложняют течение многих заболеваний, являясь важнейшей составляющей самых разнообразных нозологических форм патологии, включающих такие типовые патологические процессы, как воспаление, лихорадка, шок и другие (А.А.Байрамов и др., 1999; D.De Backer, 2003; С.С.Костюченко, 2009). Всегда, когда имеется дисфункция жизненно-важных систем организма – респираторной, сердечно-сосудистой и мочевыделительной, становится невозможной ауторегуляция баланса кислот, оснований, электролитов и воды. Эти расстройства, будучи не распознанными и нескорректированными, во многом определяют исход лечения основного заболевания (С.С.Костюченко, 2009; В.В.Унжаков и др., 2009).

Продукты анаэробного метаболизма, вызывающие ацидоз, представляют реальную опасность для организма, так как способны не только нарушать функцию, но и приводить к морфологическим изменениям в различных органах и тканях. Накопление молочной кислоты изменяет гемостатические и реологические свойства крови, усиливает гипоксию тканей и уменьшает функцию энергообразования в клетках (F. Holleman et al., 2004; В.Б. Хватов и др., 2009). Даже, вызванная фибрилляцией на короткий период остановка сердца, характеризуется глубоким ацидозом миокарда. После же пятиминутного прекращения работы сердца в пробах крови микроциркуляторного русла и кардиомиоцитах рН достигает 6,95 (F.Kette, 1990). При различных патологических состояниях рН внутриклеточно й среды подвержено значительным колебаниям и может снижаться до 6,6 – 6,4 (D. De Backer, 2003).

В настоящее время появились многочисленные работы, в которых система гемостаза перестает рассматриваться изолированно как мультиферментный каскад кровотока, а ее анализ переводится в плоскость взаимосвязей с другими системами организма (А.Ш. Бышевский и др.; 2000; А.П.Ельчанинов 2000; Д.М. Зубаиров, 2000, 2010, 2009, 2004; Б.И.Кузник и др., 2009, 2010).

Влияние ацидоза на показатели гемостаза изучались многими исследователями (В.В. Альфонсов и др., 1985, 2005; Е.В. Ройтман, 2000; Н.А. Алексеева и др., 2000; В.Megarbane, 2000; ZwirnerP. 2001). Благодаря этому были выявлены основные закономерности изменения функции тромбоцитов, свертывания крови, фибринолиза, антикоагулянтной активности и развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС). Вместе с тем, до сих пор нет окончательной ясности как сказываются сдвиги

в кислотно-основном равновесии на состоянии системы гемостаза. В тоже время проблема тромбозов в современной медицине является одной из самых актуальных (Е. И. Чазова и др., 2011; Л.А. Бокерия и др., 2007, 2009; В.С. Савельев и др., 2009). Окклюзия микроциркуляторного русла в виде различных вариантов внутрисосудистого микросвертывания крови не имеет точной статистической оценки, хотя встречается при самых различных заболеваниях (В.П. Балуда и др., 1995; 2000; З.С. Баркаган и др., 2001, 2008; И.Н. Бокарев и др., 2013, 2001, 2000, 2005; Л.А.Бокерия и др., 2009, 2010; А.Ш. Бышевский и др., 2000, 2009; Б.И. Кузник и др., 2009, 2010; Е. И. Чазова и др., 2009). Внутрисосудистое тромбообразование является одним из важнейших патологических процессов, требующих постоянного внимания со стороны исследователей и практических врачей. Тем не менее, механизмы пато- и морфогенеза синдрома диссеминированного свертывания при ацидозе различной глубины и продолжительности во многом остаются неизученными.

Значительную роль отводят ацидозу в механизмах регуляции физиологических функций при физических нагрузках. В процессе напряженной физической работы происходит увеличение содержания кислых продуктов обмена, вызывающих сдвиги кислотно-основного состояния (КОС) крови. В отдельных случаях рН артериальной крови у высококвалифицированных спортсменов может падать до 7,1-7,0 и даже несколько ниже, а концентрация молочной кислоты может достигать 15-25 ммоль/л в в обратной зависимости от продолжительности упражнения и в прямой от квалификации спортсмена. Накопление кислых продуктов обмена обусловлено, прежде всего, несоответствием между кислородным запросом и его потреблением, что и приводит к увеличению содержания лактата в крови и снижению рН (М.М. Горн, 2000; Р.А. В.К.Городецкий и др., 2006).

Таким образом, постоянство кислотно-основного состояния (КОС) внутренней среды организма – одна из важнейших характеристик гомеостаза. Сдвиг рН внутренней среды организма за пределы 6,8-7,8 несовместим с жизнью. Нарушения КОС имеют место при многих заболеваниях, патологических процессах и состояниях, поэтому врач должен учитывать эти нарушения в своей практической деятельности (В.Д. Малышев и др., 2005)

Целью исследования 3 этапа явилось изучение закономерностей развития сдвигов в системе гемостаза у больных разного профиля с нарушениями кислотно-основного состояния в сторону ацидоза

Задачи исследования 3 этапа:

1. Выявить роль метаболического ацидоза в механизме сдвигов в системе гемостаза у больных с острой и сочетанной черепно-мозговой травмой и сахарным

диабетом.

2. Установить корреляционные взаимоотношения между отдельными показателями кислотно-основного равновесия и состоянием системы гемостаза в эксперименте и клинике

Научная новизна.

Выявлено, что развитие экспериментального ДВС-синдрома и его морфологического эквивалента при метаболическом ацидозе связано с микровезикуляцией эндотелия, эндотелиальной дисфункцией, изменениями соединительнотканного матрикса и структуры клеток. В сосудах различных регионов сердечно-сосудистой системы в зависимости от глубины и продолжительности сдвига pH в кислую сторону, образуются сгустки эритроцитов и тромбы.

Впервые с использованием метода электронной микроскопии показано, что при метаболическом ацидозе происходит повреждение тканей, клеточных структур и межклеточного матрикса различных органов – сердца, почек, печени, желудочно-кишечного тракта. На ультраструктурном уровне наиболее характерными являются маргинация и конгломерация (структурирование) хроматина, вплоть до кариопикноза, разрушение аппарата Гольджи и эндоплазматического ретикулума, просветление матрикса митохондрий, деформация крипт, разрывы наружной и внутренней мембран, разрушение цитоплазматических мембран. Эти изменения приводят к выходу клеточных структур, обладающих прокоагулянтной активностью, в межклеточную среду и оказывают воздействие на экстравазальную коагуляцию.

Приоритетными являются исследования морфологии миокарда при метаболическом ацидозе. По данным световой микроскопии, при pH 7,2 и продолжительности ацидоза от 15 до 60 минут сердечная мышца реагирует ограниченным набором неспецифических структурных изменений, которые можно расценивать как миокардиодистрофия. При дальнейшем сдвиге pH до 7,1 и продолжительности более 60-100 минут обнаруженные изменения в кардиомиоцитах следует трактовать как «необратимые». Отмеченные при этом сдвиги свидетельствуют об очаговом повреждении миокарда.

Впервые описаны неспецифические морфологические нарушения в органах пищеварения (печень, поджелудочная железа, отделы желудочнокишечного тракта) при различной глубине и экспозиции лактат-ацидоза. В гепатоцитах по данным световой и электронной микроскопии при остром лактат-ацидозе различной глубины от pH 7,2 до pH 6,5 и продолжительностью от 30 до 180 минут отмечаются признаки митохондриальной дисфункции, нарушение целостности эндоплазматического ретикулума, кариопикноз,

кариолизис, липофонероз и резкое уменьшение количества зерен гликогена. В печени развивается жировая и вакуольная дистрофия

Выраженные нарушения, отмечаемые в эпителиальных, париетальных (обкладочных) и главных (зимогенных) клетках желез желудка, однотипны и проявляются в нарушении структуры ядра, митохондрий, аппарата Гольджи, эндоплазматического ретикулама. В отдельных клетках возникает дезинтеграция цитоплазмы, изменения структуры ядра, митохондрий, ворсин секреторных канальцев и разрывы цитоплазматических мембран. В лимфоидных образованиях пищеварительной трубки выявляется делимфатизация инкапсулированных лимфоидных структур пищевода, желудка, тонкого и толстого кишечника.

Теоретическая и практическая значимость.

Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных с черепно-мозговой травмой и сахарным диабетом 1 и 2 типов отмечаются нарушения кислотно-щелочного равновесия и сдвиг рН крови до 7,21-7,15, происходит усиление постоянного внутрисосудистого свёртывание крови и торможение фибринолитической активности. Выявленные корреляционные взаимоотношения между метаболическим ацидозом и показателями системы гемостаза свидетельствуют о том, что сдвиг рН в кислую сторону является фактором риска в развитии ДВС-синдрома, сопровождаемого полиорганной недостаточностью

Полученные нами данные имеют не только теоретическое, но и практическое значение, так как могут быть использованы в клинической практике при оценке патологических процессов, возникающих при некомпенсированном лактат-ацидозе. Результаты исследования позволяют расширить представления о глубине изменений в различных органах и тканях и их связи с системой гемостаза, и нарушениями микроциркуляции при остром лактат-ацидозе, приводящие к усилению постоянного диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и развитию полиорганной недостаточности. Не вызывает сомнений, что терапия ДВС-синдрома должна учитывать необходимость ликвидации ацидотических сдвигов.

ГЛАВА 1. ОБОБЩАЮЩИЙ АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРЫ ПО ИССЛЕДУЕМОЙ ПРОБЛЕМЕ

1.1 Краткое описание кислотно-основного баланса, буферных систем организма и рН

Повреждение структуры клеток, межклеточного вещества, тканей и органов, сопровождающееся нарушением их жизнедеятельности, является, как правило, результатом расстройств метаболических регуляций. Ведущей причиной, вызывающей дистрофические нарушения, является снижение окислительных процессов и внутриклеточного дыхания, приводящие к накоплению в тканях протонов и к развитию ацидоза. Продукты анаэробного метаболизма, вызывающие ацидоз, представляют реальную опасность для организма, так как способны не только нарушать функцию, но и приводить к морфологическим изменениям в различных органах и тканях. Накопление молочной кислоты, известной в качестве крупного донора протонов, изменяет гемостатические и реологические свойства крови, усиливает гипоксию тканей и уменьшает функцию энергообразования в клетках, вследствие разобщения гликолиза и цикла Кребса, снижает ресинтез АТФ и ведет к увеличению энтропии в организме. В этих условиях особое значение приобретает исследование взаимосвязи между ацидозом, гемостазом и изменением морфологии органов, для понимания динамики патологического процесса при различных заболеваниях (Горизонтов П.Д., 1981).

Специфические качества и легкость, с которой водород многих химических соединений обменивается на другие элементы, находящиеся в свободном состоянии или в химической связи, и изменяет их изначальную сущность, позволили обозначить протонотдающие соединения как кислоты. Под ними подразумеваются агрессивные, обладающие большой разрушительной силой соединения. Не случайно в некоторых последних руководствах, содержащих разделы, посвященные водно-электролитному обмену (GrynbergA, 2005) в качестве своеобразного эквивалента суточной продукции протонов стала фигурировать концентрированная соляная кислота. Так, суточная продукция протонов у взрослого человека (13-20 молей) эквивалентна 475-730 г чистой соляной кислоты, повреждающие свойства которой хорошо известны. Изменение концентрации ионов водорода в среде сопровождается многочисленными сдвигами: изменяется насыщение протонакцепторных группировок в молекулах органических веществ; средство между субстратом и ферментом и активность образуемого ими комплекса; стабильность структур макромолекул (белков, нуклеиновых кислот, полисахаридов), величина онкотического давления; диссоциация и растворимость многих веществ; направленность и выраженность окислительно-восстановительных

реакций, непреходящим участником которых является сам протон; стабильность золей, составляющих биологическую среду; возбудимость и специфические эффекты клеток (Campbell, C.H. et al., 1984; Бутылин Ю.П., 2003, 2007).

Нормальная концентрация протонов в клетке составляет 100-104 миллионных долей моля (наномолей на литр – нМ/л), а во внеклеточной среде – около 40. Однако, концентрация водородных ионов оценивается не в этих единицах, по величине «водородного показателя» (рН), т.е. через отрицательный десятичный логарифм величины, выражающий концентрацию протонов в М/л ($-\lg 0,000000104 = 6,98; -\lg 0,000040 = 7,4$) (Sorensen, 1909). Сдвиги рН на 0,4 в ту или иную сторону практически несовместимы с жизнью. Изменение рН на одну единицу соответствует изменению концентрации водородных ионов в растворе в десять раз.

В строго нейтральном растворе при температуре 25⁰ всего одна молекула из 10 миллионов молекул воды находится в ионизированном состоянии, т.е. $1 \cdot 10^{-7}$ М.

$$pH = \log \frac{1}{1 \times 10^{-7}} = \log(1 \times 10^7) = \log 1,0 + \log 10^7 = 0 + 7; pH = 7$$

Значение 7,0 для рН строго нейтрального раствора – это не случайно выбранная цифра; оно получено из численного значения ионного произведения воды при 25⁰С. Растворы имеющие рН больше чем 7, являются щелочными, поскольку концентрация ОН⁻ в таких растворах больше концентрации ионов Н⁺. И наоборот, растворы, имеющие рН меньше 7, - это кислые растворы (Ленинджер А., 1986).

Основным акцептором водорода, образующим с ним наиболее стойкую и сравнительно безопасно транспортируемую форму - воду, является кислород. Он доставляется из внешней среды с участием механизмов, контролирующих вентиляцию легких, кровообращение, обратимое связывание кислорода в эритроцитах, его диффузию через интерстициальное пространство к клеткам и активирование в митохондриях.

Кроме кислорода существуют несколько промежуточных акцепторов протонов-дегидрогеназы, активные группы которых представлены никотинаденин-динуклеотидом (НАД), никотинаденин-динуклеотидфосфатом (НАДФ), флавинаденин-динуклеотидфосфатом (ФАД), содержащимися в гиалоплазме, в митохондриях и осуществляющими конвейерную передачу протона к акцепторам: к кислороду и для синтеза АТФ. При недостатке акцепторов эти же ферменты либо полностью насыщаются протонами и прекращают свои дегидрогеназные функции, либо переносят протоны на способные их принять субстраты смежных метаболических путей. Последние выполняют роль протонных мешков или шунтов.

Наиболее изученным из протонных мешков является лактатный, способный «раздуться» с 1 до 7 мМ/л, депонируя при этом около 100000 смертельных избытков протонов, или их 11-17 минутную продукцию. Роль протонных шунтов могут выполнять а-глицерофосфатный, а-кетоглутаратный и аммиактранспортирующие глутамат-глутаминовые челноки. Превращения в них сопровождаются освобождением дегидрогеназ от водорода с реактивизацией их способности связывать протоны. Это особенно важно для внемитохондриальной НАД-дегидрогеназы, контролирующей участок окисления глицерина и углеводов, сопряженный с анаэробным синтезом АТФ. Все эти реакции подчинены основному принципу - максимально, насколько позволяет субстратный запас, разгрузить основной энергодающий метаболический путь.

В компенсации сдвигов рН всегда участвует внеклеточное пространство. Именно сюда из клетки поступают недоокисленные продукты обмена. В процессе водообмена кислые продукты разносятся по всему организму и перераспределяются в зоны с малой собственной продукцией протонов. В этом отношении значительной катионадсорбционной способностью обладает основное вещество соединительной ткани и коллагеновая сеть. Буферные свойства соединительной ткани могут существенно изменяться.

В стабилизации кислотно-щелочного состояния и в транспорте конечных продуктов обмена к выделительным органам решающее значение придается буферным системам. Они называются еще и транспортными буферными, поскольку истинное назначение этих систем не в коррекции КЩР, которое недостижимо без участия выделительных систем, а именно в смягчении (буферировании) этих нарушений на этапе транспортировки. Тем самым подразумевается их зависимость от состояния гидродинамики и выделительных органов. Это необходимо для разгрузки магистральных путей метаболизма.

Благодаря многочисленным исследованиям (Робинсон Дж.Р., 1969; Ленинджер А., 1986; Hainsworth R., 1986; Attwell D., et al., 1986; Boron W.F., 1986; Nuccitelli R., 1982; и др.) было показано, что у всех живых организмов внутриклеточные и внеклеточные жидкости имеют характерную и постоянную величину рН, которая поддерживается с помощью различных биологических систем. Эволюционное развитие привело к формированию в организме нескольких систем, которые служат для сохранения кислотности жидкостей тела в пределах узкого диапазона, регуляция рН обнаруживается у всех исследованных до сих пор организмов. Это позволяет управлять клеточными биохимическими процессами, так как клеточные катаболические ферменты сильно подвержены изменению кислотно-основного равновесия. Например, увеличение рН от 7,1 до 7,2 активность ключевого

фермента, регулирующего скорость гликолиза, фосфофруктокиназы изменяется в 20 раз (D.Attwelle et al., 1986).

Источником кислоты и щелочи в организме являются химические реакции, в результате которых продуцируются или поглощаются протоны. Нейтральные растворы содержат ионы равное количество $[H^+]$ (H_3O^+) и $[OH^-]$. Для чистой воды при температуре $25^{\circ}C$,

$$[H^+] \cdot [OH^-] = 10^{-14} (\text{моль} \cdot \text{л}^{-1})^2 \quad (1.1)$$

Таким образом, для нейтральных растворов,

$$[H^+] = [OH^-] = 10^{-7} \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1} (M) \quad (1.2)$$

Концентрация $[H^+]$ для нейтральной среды при температуре $37^{\circ}C$ составляет $10^{-6,8}$ моль \times л $^{-1}$. Концентрация $[H^+]$ в кислых растворах выше, чем в нейтральных, т.е. приблизительно 10^{-6} ммоль/л. А в щелочных ниже, чем в нейтральных и составляет 10^{-8} ммоль/л. Кислоты являются донорами протонов, а основания их акцепторами.

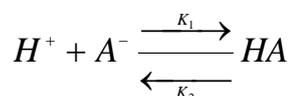
Концентрация водородных ионов в большинстве растворов очень мала, поэтому для обозначения концентрации водородных ионов удобный способ представляет шкала рН. Термин рН определяется выражением:

$$pH = \log \frac{1}{[H^+]} = -\log[H^+] \quad (1.3)$$

где, $[H^+]$ в моль/л. Типичные значения внеклеточного рН в организме человека составляет 7,4 (в пределах 7,36 – 7,44), а внутриклеточного рН 7,0 – 7,2.

Сильные кислоты полностью ионизированы на $[H^+]$ или (H_3O^+) и анион A^- в разбавленных водных растворах. Например, HCl при добавлении к нейтральному раствору воды полностью диссоциирует на H^+ и Cl^- ионы. Слабые кислоты только частично диссоциируют в нейтральном растворе. Например, при добавлении уксусной кислоты в нейтральный раствор воды, часть ее диссоциирует на H^+ и CH_3COO^- ионы, а основная часть присутствует в недиссоциированной форме как CH_3COOH .

Растворы слабых кислот могут быть использованы для восстановления или буферирования изменений $[H^+]$ образующиеся при добавлении кислот и щелочей. В организме поддерживается относительное постоянство кислот и оснований в различных средах - в крови, тканевой жидкости, лимфе и цитозоле. Для понимания как работают буферные системы, рассматриваются растворы слабых кислот, HA , и их соли, A^- . Равновесие между HA и A^- может быть представлено следующим выражением:



где k_1 и k_2 являются константами.

Из закона действующих масс получается равновесие,

$$k_1[H^+][A^-] = k_2[HA] \quad (1.5)$$

или

$$[H^+] = K \frac{[HA]}{[A^-]} \quad (1.6)$$

где $K = k_2/k_1$ есть константа диссоциации кислот.

В логарифмическом выражении (при основании 10) получается

$$\log_{10}[H^+] = \log_{10} K + \log_{10} \frac{[HA]}{[A^-]} \quad (1.7)$$

$$-\log_{10}[H^+] = -\log_{10} K - \log_{10} \frac{[HA]}{[A^-]} \quad (1.8)$$

$$pH = pK + \log_{10} \frac{[A^-]}{[HA]} \quad (1.9)$$

Уравнение (1.9) является уравнением Хендерсона – Хессельбаха, которое можно использовать для исследования буферных систем крови. В закрытой системе суммарное количество присутствующего буфера B является константой, т. е.

$$[HA] + [A^-] = B \quad (1.10)$$

где B является константой. Таким образом, уравнение (1.9) может быть переписано как:

$$pH = pK + \log_{10} \frac{[A^-]}{B - [A^-]} \quad (1.11)$$

или

$$pH = pK + \log_{10} f / 1 - f \quad (1.12)$$

где $f = [A^-]/B$ является долей (частью) буфера присутствующего в его основной форме $[A^-]$.

При добавлении кислоты к буферной системе происходит снижение фракции буфера в форме $[A^-]$, и повышение фракции HA , потому что происходит реакция присоединения H^+ к A^- с образованием HA . При этом pH раствора изменится только при добавлении к раствору значительных количеств ионов. Доказан факт, что буферные системы наиболее эффективно работают, если их константа диссоциации pK близка к pH раствора. Более подробно эти процессы описаны в руководствах Ленинджера А., 1986 и др.

Буферные системы в различных средах организма могут быть представлены следующим образом:

В крови:

В плазме крови: слабые кислотно/основные протеины; бикарбонаты; неорганические фосфаты.

В эритроцитах: гемоглобин; бикарбонаты; неорганические и органические фосфаты.

В тканевой жидкости: такие же как и в крови, за исключением, гемоглобина.

Во внутриклеточной жидкости: протеины; бикарбонаты; органические и неорганические фосфаты.

В моче: неорганический фосфат, бикарбонат, аммиак.

Фосфатный буфер.

В уравнении (1.13) приведена схема работы фосфатного буфера.



который имеет $pK=6,8$. В норме в крови $[HPO_4^{2-}]=1,04$ ммоль/л и $[H_2PO_4^{2-}]=0,26$ ммоль/л. Применяя уравнение Хендерсона-Нессельбаха (1.9): $[A^-]=1,04$ ммоль/л и $[HA]=0,26$ ммоль/л мы имеем:

$$pH = 6,8 + \lg \left(\frac{[Na_2HPO_4]}{[NaH_2PO_4]} \right) = 6,8 + \lg(1,04/0,26) = 7,4$$

т.е., нормальный pH крови.

Если добавить в буферный раствор содержащий эти концентрации HPO_4^{2-} и $H_2PO_4^{2-}$, скажем $0,1$ ммоль/л H^+ (т.е. сильной кислоты HCl), то в отсутствии фосфатного буфера, абсолютная концентрация H^+ изменится следующим образом:

$$10^{-4} \text{ ммоль/л} + 10^{-7,4} \text{ ммоль/л} = 100,000 \text{ нмоль/л} + 40 \text{ нмоль/л} = 100,040 \text{ нмоль/л} = 0,10004 \text{ ммоль/л}$$

В данном случае $pH=3,9998$ – это уровень pH несовместим с жизнью. Присутствие буферных систем совершенно меняет ситуацию: когда добавляют H^+ , основное большинство протонов реагируют с HPO_4^{2-} с образованием $H_2PO_4^{2-}$. Таким образом,

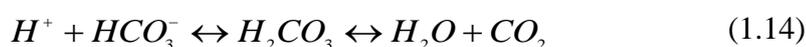
концентрация HPO_4^{2-} понижается приблизительно на 0,1 ммоль/л до 0,94 ммоль/л и $\text{H}_2\text{PO}_4^{2-}$ возрастает на ту же величину до 0,36 ммоль/л. Новое значение рН может быть рассчитано из уравнения Хендерсона-Хессельбаха (1.9):

$$pH = 6,8 + \lg\left(\frac{[\text{Na}_2\text{HPO}_4]}{[\text{NaH}_2\text{PO}_4]}\right) = 6,8 + \lg(0,94 / 0,36) = 7,22$$

($[\text{H}^+] = 61$ нмоль/л). Таким образом, показано, что буферная система смягчает изменение уровня рН с 3,4 до 0,2 единиц. В этих расчетах все добавленные протоны вступили во взаимодействие с HPO_4^{2-} . Конечно, нельзя сказать, что рН совсем не изменился. Однако, непрореагировавшая часть протонов очень мала, 21 нмоль/л (61-40 нмоль/л) из 100,000 нмоль/л, и ею можно пренебречь в расчетах рН по уравнению Хендерсона-Хессельбаха. Такое количество допустимо для эффективной работы буферной системы.

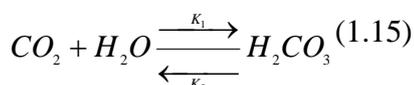
Бикарбонатная буферная система

В уравнении (1.14) приведена схема работы бикарбонатного буфера.



Это более сложная буферная система, чем фосфатная, потому что здесь происходит взаимодействие двух реакций. Работа этой системы зависит от снижения концентрации CO_2 в кровяном потоке удалением через легкие или выделения HCO_3^- почками. На данный момент, мы проигнорируем снижение CO_2 или удаление HCO_3^- .

Когда CO_2 контактирует с водой определенное количество углекислого газа находится в растворенном состоянии, о чем свидетельствует уравнение:



Эта реакция протекает медленно в простых растворах, но скорость ее значительно возрастает при участии фермента карбоангидраза в эритроцитах. Согласно закону сохранения масс:

$$k_1[\text{CO}_2] = k_2[\text{H}_2\text{CO}_3] \quad (1.16)$$

или

$$\frac{[\text{H}_2\text{CO}_3]}{[\text{CO}_2]} = \frac{k_1}{k_2} = K \quad (1.17)$$

где $K \approx 1/800 = 10^{-2,9}$. Таким образом, соотношение H_2CO_3 и CO_2 в растворенном состоянии очень мало. В общем, большое количество растворенного CO_2 находится в форме H_2CO_3 , а угольная кислоты диссоциирует с образованием конечных продуктов H^+ и HCO_3^- .



Используя закон действующих масс можно получить:

$$\frac{[H^+][HCO_3^-]}{[H_2CO_3]} = \frac{k_3}{k_4} = K^1 \quad (1.19)$$

где K^1 является константой равновесия, и составляет около $10^{-3,2} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ (т.е. $pK^1 = 3,2$). Физиологическое рН внеклеточной жидкости составляет 7,4, преобразуя уравнение (1.33) получается:

$$[HCO_3^-]/[H_2CO_3] = \frac{K^1}{[H^+]} = \frac{10^{-3,2}}{10^{-7}} = 10^{4,2} \approx 15,850 \quad (1.20)$$

Ясно, что H_2CO_3 сильная кислота, потому что она полностью диссоциирует в воде.

Мы можем получить отношение между рН и $[CO_2]$, если убрать $[H_2CO_3]$ из уравнений (1.17) и (1.19), а затем их умножить:

$$\frac{[H^+][HCO_3^-]}{[CO_2]} = KK^1 = K_{\text{apparent}} \quad (1.21)$$

где $K_{\text{apparent}} = 10^{-2,9} \times 10^{-3,2} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1} = 10^{-6,1}$, т.е. константа диссоциации $K_{\text{apparent}} = 10^{-6,1}$ ммоль/л. Уравнение (1.21) может быть преобразовано для уравнения (1.9) и даст уравнение Хендерсона – Хессельбаха для бикарбонатной буферной системы:

$$pH = pK_{\text{app}} + \log_{10} \frac{[HCO_3^-]}{[CO_2]} \quad (1.22)$$

где $pK_{\text{app}} = 6,1$.

Концентрация растворенного CO_2 пропорциональна парциальному давлению CO_2 (PCO_2). Для артериальной крови PCO_2 в норме соответствует уровню CO_2 в альвеолах это 5,22кПа (или 40 ммРт в традиционных единицах: 1 ммРт = 133 паскаля = 0,133 кПа). Константа отношения $[CO_2]$ в ммоль/л к PCO_2 это константа растворимости. Это значение 0,225 ммоль/л ×кПа (или 0,03 ммоль/л ×ммРт). Таким образом, $[CO_2]$ будет $0,225 \times 5,33 = 1,2$ ммоль/л. $[HCO_3^-]$ в артериальной крови составляет 23,94 ммоль/л. (учитывая это значение

pH из уравнения (1,22) будет 7,4). Концентрация угольной кислоты в крови очень мала: преобразовав уравнение (1.20) мы получим:

$$[H_2CO_3] = [HCO_3^-] / 15850 = 1,5 \text{ ммоль} / \text{л}$$

Эффективный pK этого буфера 6,1, это отличается более чем на одну единицу pH от нормального pH плазмы, и незначительно отличается от внутриклеточного pH эритроцитов, казалось бы, это не позволяет рассчитывать на хорошие буферные свойства

Однако, если добавить 0,1 ммоль/л протонов в раствор содержащий бикарбонатный буфер в концентрации такой же как и в крови, то H^+ вступят во взаимодействие с HCO_3^- с образованием CO_2 . Концентрация $[HCO_3^-]$ понизится с 23,94 до 23,84 ммоль/л и $[CO_2]$ возрастет до 1,3 ммоль/л (не будем брать в расчет удаление CO_2 легкими). Таким образом, новое значение pH будет

$$pH = 6,1 + \lg(23,84 / 1,3) = 7,36$$

т.е. буферное действие бикарбонатной буферной системы позволяет нивелировать изменения pH в 3,4 (7,4 – 3,9998) единиц до 0,04 (7,4 – 7,36) единиц. Несмотря на то, что pK буферной системы достаточно отличается от физиологического pH плазмы, хорошее буферное действие этой системы обусловлено высокой концентрацией в крови HCO_3^- , если бы концентрация бикарбонатной буферной системы в крови была, к примеру, в 10 раз меньше, то изменения pH оставили бы 0,28 единиц, т.е. pH = 7,12.

В организме бикарбонатная буферная система работает гораздо эффективней, т.к. концентрация CO_2 в крови поддерживается на постоянном уровне благодаря усилению вентиляции легких. Таким образом, окончательное значение pH, если $[CO_2]$ постоянна и равна 1,2 ммоль/л, будет

$$pH = 6,1 + \lg(23,84 / 1,2) = 7,398,$$

т.е. понизится только на 0,002 единицы.

Буферное действие белков, в общем, и гемоглобина в частности.

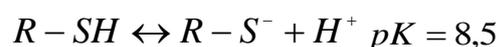
Из всех белков наилучшими буферными свойствами обладает гемоглобин, потому что его молекула содержит большое число кислотных и основных групп с константой диссоциации около физиологического уровня. Например, карбоксильные группы аминокислот диссоциируют следующим образом:



Конечные аминогруппы:



Сульфгидрильные группы цистеина:



Имидазольный буфер $pK = 6 - 7$

Имидазольные группы вносят особенно большой вклад в буферные свойства гемоглобина в крови.

Когда $[H^+]$ повышается в крови, эти группы присоединяют H^+ , тем самым, уменьшая изменения рН. (Заметим, что все эти группы должны быть на наружной поверхности белка, доступными для раствора, для буферного действия). Хотя концентрация гемоглобина в крови не высокая (150 г/л, с молекулярным весом 64458, получается концентрация 2,33 ммоль/л) его действие как буфера наиболее эффективно чем, скажем, фосфатного буфера, потому что он имеет больше буферных групп в молекуле. Различные буферные группы гемоглобина имеют различную константу диссоциации рК (от 6,5 до 7,8), таким образом, буферное действие гемоглобина (других белков) не может быть охарактеризовано с помощью уравнения Хендерсона-Хессельбаха, как для предыдущих простых буферных систем. Однако, с помощью титрования раствора гемоглобина Hb кислотой, эмперическим измерением, может быть определена его буферная емкость. Для оксигемоглобина (HbO_2) при физиологическом рН добавление в раствор 0,1 ммоль/л H^+ содержащий 2,33 ммоль/л Hb (оксигенированный, $T=37^\circ C$, парциальное давление CO_2 5,19 кРа или 39 ммРт) произойдет изменение рН на 0,0015 единиц.

Буферные мощность компонентов крови.

В предыдущих вычислениях мы рассказали, как различные буферные системы крови ограничивают изменения рН при добавлении в кровь определенного количества (0,1 ммоль/л) протонов. Результаты этих вычислений представлены в таблице 1.

Таблица 1. - Изменение буферной силы компонентов крови при поступлении 0,1 ммоль/л H^+ .

Нет буфера	3,4 единиц
Фосфатная буферная система	0,2 единиц
Бикарбонатная буферная система без выведения избыточного количества CO_2	0,04 единицы
Бикарбонатная буферная система с выведения избыточного количества CO_2	0,002 единицы
Гемоглобин	0,0015 единиц

Другие белки крови и органический фосфат эритроцитов вносят небольшой вклад в общую буферную емкость крови. В крови все буферные системы работают совместно, для того чтобы максимально уменьшить изменения рН.

В течение короткого времени, до того как легкие удалят избыток CO_2 , наиболее важное буферное действие оказывает гемоглобин. Следующей по степени важности является бикарбонатная буферная система, а фосфатная буферная система вносит наименьший вклад.

Эффективность бикарбонатной буферной системы крови значительно повышается при поддержании $[\text{CO}_2]$ на постоянном уровне в артериальной крови. Контроль за содержанием CO_2 в крови осуществляется органами выделения – легкими и почками. Ежедневно около 330 литров CO_2 выделяется через легкие (в покое). Это соответствует 15000 ммоль/л H^+ , что следует из уравнения $\text{H}^+ + \text{HCO}_3^- \leftrightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \leftrightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$. Для сравнения, в норме почки удаляют в сутки около 50 ммоль (максимум – 600 ммоль) H^+ .

Для поддержания рН крови на постоянном уровне (около 7,4) альвеолярная вентиляция изменяется в зависимости от количества образовавшегося CO_2 в процессе метаболизма. Грубо говоря, концентрация CO_2 в крови обратно пропорциональна альвеолярной вентиляции. Фактически легочная вентиляция может быть снижена до 0 или увеличена в 10 раз больше нормы, в зависимости от необходимости для удаления избыточной концентрации CO_2 и поддержания $[\text{CO}_2]$ на постоянном уровне. Изменения в крови $[\text{CO}_2]$ и рН влияют на дыхание, воздействуя на хеморецепторы мозга. Это происходит при прямом воздействии H^+ на хемочувствительные нейроны головного мозга. Однако, CO_2 тоже оказывает косвенный эффект через образование протонов при взаимодействии с водой. Фактически, повышение концентрации CO_2 в артериальной крови оказывает большее влияние на легочную вентиляцию, чем артериальный рН, т.к. CO_2 легче проходит через гематоэнцефалический барьер, чем H^+ , где преобразуется в угольную кислоту, и образовавшиеся при этом H^+ стимулируют хеморецепторы. Нейроны посылают сигнал в дыхательный центр, в результате чего повышается темп и глубина дыхания. Повышение легочной вентиляции приводит к выделению большего количества CO_2 из организма и снижению $[\text{CO}_2]$ и $[\text{H}^+]$ в артериальной крови (Шмидт Р. И соавт., 1986).

С помощью альвеолярной вентиляции контролируется также уровень O_2 в артериальной крови. Когда парциальное давление O_2 артериальной крови падает ниже 11кРа (80 мм рт. ст.), возрастает активность хемочувствительных нейронов каротидных телец (в области сонной артерии) и аорты (в области дуги аорты), которые посылают импульсы в дыхательный центр, тем самым увеличивая темп и глубину дыхания. Высокая концентрация $[\text{CO}_2]$ и $[\text{H}^+]$ в крови также оказывает эффект на периферические

хемочувствительные нейроны, но незначительно в сравнении с их влиянием на мозговые хеморецепторы.

Каким образом с помощью легочной вентиляции осуществляется коррекция $[\text{CO}_2]$ и $[\text{H}^+]$ в крови без значительного снижения поступления O_2 в ткани? Ответ на этот вопрос в том, что парциальное напряжения O_2 в альвеолах в норме очень высоко и гарантирует 100% насыщение гемоглобина кислородом. Если альвеолярная вентиляция снижается на 50% от нормальной, гемоглобин, проходя через легкие насыщается кислородом на 90%, т.к. кривая диссоциации гемоглобина сдвинута в сторону насыщения O_2 . Итак изменение легочной вентиляции более влияет на выделение CO_2 , чем на изменение концентрации O_2 . В дополнении к этому, важное место в регуляции напряжения кислорода в крови, имеют местные рефлексы в легких, которые поддерживают баланс между вентиляцией и перфузией крови в различных полях легких (D.Attwel, R.O.Low, R.C.Thomas, D.C. Flenley, 1986).

При физических нагрузках потребление O_2 и продукция CO_2 увеличивается в 20 и более раз, и альвеолярная вентиляция значительно повышается для выделения избыточного количества CO_2 во избежание развития ацидоза. Однако, в данном случае, повышение легочной вентиляции в значительной степени осуществляется за счет других механизмов, и в меньшей степени за счет механизмов описанных выше. При физических упражнениях дыхание усиливается в результате поступления информации в дыхательный центр со стороны коры головного мозга, и от рецепторов суставов, мышц и сухожилий при движении конечностей.

С помощью только легочной вентиляции невозможно полностью скорректировать изменения рН крови. Почки также способствуют регуляции рН, благодаря экскреции H^+ с мочой и реабсорбции HCO_3^- в клубочковый фильтрат. Роль почек в регуляции рН крови менее значима чем легких, но в течение более длительного времени (более трех дней) они могут полностью восстанавливать отклонения рН крови до нормальных значений (AttwelD., etal., 1986).

Нарушение механизмов, регулирующих величину рН, возникающее при различных патологических состояниях, может приводить к падению рН плазмы крови до величины 6,8 и ниже. Следует учитывать, что изменение рН влияет на многие структурные и функциональные свойства клетки, однако к изменения рН особенно чувствительна каталитическая активность ферментов. В связи с этим особое значение приобретает исследование значений внутриклеточного показателя концентрации водородных ионов. До последнего времени не было точного представления о рН цитоплазмы клеток, однако благодаря исследованиям BoronetAronsen (1986); BusaetNuccitelli (1984); Moody (1984);

RoosetBoron (1981); Thomas (1984) и др. Этот вопрос успешно был решен. Были исследованы гомогенаты тканей, однако этот метод не дает точных данных. Более точные данные были получены благодаря применению внутриклеточных рН индикаторов, ядерный магнитный резонанс и микроэлектроды, чувствительные к изменению рН. Посредством этих методов было показано, что в норме, внутриклеточный рН колеблется от 7,0 до 7,4. Например, при температуре 20⁰С в мышце рН составляет 7,27, а при 37⁰С равно 7,0. В настоящее время известны основные буферные системы клетки и механизмы регуляции кислотно-основного состояния внутриклеточной среды. Эти механизмы во многом аналогичны характеру поддержания рН внеклеточных жидкостей. Поэтому мы не будем подробно на них останавливаться.

Следует отметить, что при различных патологических состояниях рН внутриклеточной среды подвержено значительным колебаниям. Например, при ишемии скелетных мышц у кроликов в течение 4 часов рН снижается до 6,6 – 6,4 (AttweID.Etal., 1986).

В компенсаторной стадии выявляются субнормальные значения рН (7,35-7,3), снижение содержания буферных оснований и бикарбоната с компенсаторной гиперкапнией. По мере нарастания декомпенсации увеличивается разрыв между сдвигом в содержании буферных оснований и углекислого газа с прогрессивным падением рН. При глубокой декомпенсации концентрация углекислого газа в крови оказывается нормальной или повышенной, рН снижается ниже 7,2. Нарушение механизмов в регуляции кислотно-основного равновесия при различных патологических состояниях может приводить к снижению рН до 6,8 и ниже, что приводит к необратимым последствиям и смерти.

Величина рН влияет на многие структурные и функциональные свойства клетки. Особенно чувствительна к сдвигам рН в кислую сторону каталитическая активность ферментов, так как оптимум рН для активности ферментов имеет строго определенные пределы. Таким образом, постоянство рН в клетках и жидкостях организма имеет исключительно важное значение для всех аспектов метаболизма и клеточной активности.

Несмотря на низкую концентрацию протонов в жидкостях организма, они оказывают существенное влияние на структуру и функции биологических мембран. Даже слабые сдвиги рН сильно влияют на скорость метаболических процессов и стабильность белков. Поэтому все живые организмы поддерживают постоянство этой величины на определенном уровне. Это, прежде всего, связано с химическими превращениями имидазольной группы гистидина и поддержания стабильности протонированного состояния имидазольной группы (Reeves, 1972). РК имидазольной группы гистидина при 25⁰ близка к 7 и зависит от того, какие аминокислоты соединяются с гистидином в

молекуле белка. Такой принцип регуляции рН получил название “альфа-статной регуляции”. Этот механизм состоит в поддержании постоянной величины $\alpha_{\text{имид}}$. Величина $\alpha_{\text{имид}}$ для внутриклеточной жидкости составляет около 0,55, а для крови - около 0,85. При нормальных значениях рН имидазольные группы гистидина протонированы примерно наполовину. Поэтому эти группы могут обратимо присоединять или отщеплять протоны. Важную роль имидазольные группы гистидина играют при взаимодействии лактатдегидрогеназы с субстратами - пируватом и лактатом для поддержания окислительно-восстановительного равновесия при ограниченном доступе кислорода. ЛДГ в анаэробных условиях присоединяет молекулу пирувата и восстанавливает ее до лактата, если имидазольная группа находится в полупротонированном состоянии. Остатки гистидина принимают участие в активных центрах многих ферментов и катализируют реакции в прямом и обратном направлениях. Поэтому их полное протонирование или депротонирование может препятствовать обратимости реакций. Поддержание рН на уровне обратимости химических реакций имеет одно из важных значений (Somero, 1981). Структурная организация белков может изменяться в зависимости от рН вплоть до их денатурации. Например, ключевой фермент гликолиза фосфофруктокиназа скелетной мышцы зависит от структурных и кинетических параметров, вызываемых небольшими смещениями рН (от 0,1 до нескольких десятых единицы). При сдвиге рН в кислую сторону он утрачивает стабильность и распадается на неактивные димеры, что приводит к снижению гликолиза в клетке. Буферные свойства внутриклеточной жидкости определяются, главным образом гистидином (Somero, 1981).

Буферные дипептидазы – карнозин, ансерин и офидин- содержат гистидин, это обусловлено их небольшой реакционной способностью и pK , близким к оптимальному рН цитозоля. Второй буферной системой является неорганический фосфат (Burton, 1978), но он участвует в фосфорилировании белков. Поддержание рН и $\alpha_{\text{имид}}$ в определенных биологических пределах создает благоприятные условия для ионизации промежуточных продуктов. Заряженные частицы легче удерживаются в клетке, чем незаряженные (например, фосфорилирование глюкозы в гексокиназной реакции позволяет сохранить ее в клетках печени).

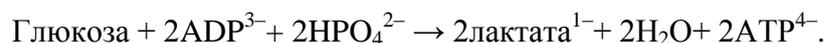
Известно, что в анаэробных условиях основным метаболическим «топливом» являются углеводы, в основном гликоген, который в небольших количествах находится во всех тканях, большая его часть депонируется в печени. В условиях гипоксии или аноксии (при недостатке кислорода) потребление глюкозы возрастает (эффект Пастора). Это связано с низкой эффективностью анаэробного гликолиза. При окислительном фосфорилировании выход АТФ составляет около 38 моль на 1 моль окисленных

глюкозильных групп гликогена, а в анаэробных условиях всего 3 моль АТФ при гликогенолизе (Somero, 1981).

Накопление значительных количеств конечных продуктов обычно приводит к сдвигам рН, нарушениям метаболизма, неконтролируемым процессам и к закислению внутриклеточной среды.

Протон является одним из важнейших продуктов клеточного метаболизма, участвующих в аэробном обмене.

При основном обмене человек весом 70 кг потребляет 700 ммоль O_2 в час, при этом образуется за сутки около 150 г ионов H^+ . Это количество протонов расходуется в процессах окислительного фосфорилирования, так как расход ионов H^+ тесно коррелируется с ресинтезом АТФ и окислением восстановленных компонентов электрон-транспортной системы. Благодаря такому балансу величина рН при аэробном метаболизме остается неизменной (Krebs et al., 1975; Vaghy, 1979). При анаэробном метаболизме работа этой тщательно сбалансированной системы нарушается. На стехиометрию образование протонов значительную роль оказывает величина рН, концентрация свободных ионов Mg^{2+} и наличие глюкозы или гликогена. Эти процессы тканеспецифичны, а также зависят от функционального состояния различных органов. Следует так же учитывать, что при сдвиге рН крови в щелочную сторону гликолиз, приводящий к образованию АТФ из АДФ и фосфата (P_i) не приводит к накоплению ионов H^+ :



При значительных сдвигах рН в кислую сторону, реакция протекает с накоплением протонов:



Кроме того, накопление протонов связано с ионами Mg^{2+} , величиной рН и природой сбраживаемого субстрата – глюкозы и гликогена. Поскольку величина рН, концентрация ионов Mg^{2+} и содержание глюкозы и гликогена в клетках различных органов неодинаково, то процессы накопления протонов в результате фосфорилирования будут тканеспецифичными. Если концентрацию ионов Mg^{2+} принять постоянной, то при понижении рН выход H^+ на 1 моль сбраживаемой глюкозы будет нарастать. В результате сбраживания гликогена до лактата (стехиометрия этого процесса иная, так как отсутствует гексокиназная реакция, гликоген является фосфорилированным соединением) сопровождается потреблением ионов H^+ при рН, близком к нейтральному.

Гидролиз АТФ при расходовании энергии для различных нужд клетки, до АДФ, P_i и ионов H^+ имеет свою закономерность. Повышение рН увеличивает продукцию H^+ при

гидролизе АТФ и уменьшает при гликолизе. Эти закономерности имеют фундаментальное значение, так как они сопряжены между собой, поэтому их нужно рассматривать не изолированно друг от друга, поскольку один процесс идет с образованием ионов H^+ , а другой с их потреблением.

Восстановление метаболического гомеостаза после гипоксии, аноксии и ацидоза осуществляется несколькими путями:

1. окисление лактата в местах его образования;
2. превращение в гликоген (глюконеогенез);
3. выделение в кровь;
4. перенос в печень, почки и превращение в гликоген (цикл Кори).

1.2 Нарушения кислотно-щелочного гомеостаза при различных заболеваниях

В литературе последних лет значительное место отводят вопросам изучения лактат-ацидоза (ЛА). Впервые он был описан W.E.Huckabee в 1961 году как синдром, характеризующийся резким увеличением концентрации молочной кислоты в крови (до 26 ммоль/л). С тех пор постоянно растет число исследований, посвященных ЛА. К настоящему времени известны обзоры по различным аспектам ЛА (Kruse J.A. et al., 1987; Skowzonek A.J. et al., 1995; Otsuka M. et al., 1996; Stacpoole P.W., 1997; Eriksson M. et al., 1998; Ferrandiere N. et al., 1998; Dann P.J., 1998; Байрамов А.А. и др., 1999; Duell T., 2000; Ostrowski R.P., 2000; Bleeker-Rovers C.P. et al., 2000; Luft F.C., 2001; D. DeBekker, 2003). Этот интерес, не угасающий в течение многих лет, объясняется до конца неизученным патогенезом ЛА, его неожиданным развитием и малой эффективностью терапии. Если дыхательные нарушения можно компенсировать адекватной искусственной вентиляцией, то проблема коррекции метаболического ацидоза и, в частности, лактат-ацидоза, остается до сих пор окончательно нерешенной (Otsuka M. et al., 1996; Ferrandiere N. et al., 1998; Dann P.J., 1998; Загс И.О. и др., 1999; Chandhi M.J., 2000; Shu Q., 2001; Pasvol G., 2005; Бутылин Ю.П. и др., 2007).

Повреждение структуры клеток, межклеточного вещества, тканей и органов, сопровождающееся нарушением их жизнедеятельности, является, как правило, результатом расстройства метаболических регуляций. Нарушения окислительно-восстановительных процессов и внутриклеточного дыхания, приводящие к накоплению в тканях протонов и к развитию ацидоза приводит к деструктивным и дистрофическим нарушениям в различных органах и тканях (Otsuka M. et al., 1996; D. DeBekker, 2003).

Многочисленные химические реакции в организме протекают с образованием или потреблением протонов (H^+). Значительное количество протонов выделяется при

образовании CO_2 в процессе метаболизма, который взаимодействует с водой с образованием H^+ протонов и HCO_3^- . При интенсивных физических нагрузках происходит мощное выделение кислоты в кровоток (молочная кислота образуется в работающих мышцах для восстановления NAD^+ , обеспечивая тем самым процесс гликолиза в условиях дефицита кислорода), также при диабетическом кетозе ацето-уксусная кислота и β -гидроксимасляная кислоты образуются в результате распада жиров и др. В организме людей, придерживающихся типичной западной мясосодержавшей диеты также образуется избыток H^+ . Суточная продукция протонов у взрослого человека 13-20 молей – это эквивалентно 475-730 г чистой соляной кислоты, повреждающие свойства которой хорошо известны (Attweld. et al, 1986).

Изменение концентрации ионов водорода в среде сопровождается многочисленными сдвигами: изменяется насыщение протонакцепторных группировок в молекулах органических веществ, сродство между субстратом и ферментом и активность образуемого ими комплекса, стабильность структур макромолекул (белков, нуклеиновых кислот, полисахаридов), направленность и скорость окислительно-восстановительных реакций, неизменным участником которых является сам протон, а также стабильность зольей, составляющих биологическую среду, межкатионных соотношений, определяющих возбудимость и специфические эффекты клетки и др. (Hainsworth R., 1986; Attwel D. et al, 1986; Boron W.F., Aronsen P.C., 1986 и др.).

Избыток CO_2 и протонов выводится, в итоге, легкими и почками, поддерживая в организме постоянный уровень H^+ . Различные буферные механизмы препятствуют сильному изменению концентрации $[\text{H}^+]$. В стабилизации кислотно-щелочного состояния и в транспорте конечных продуктов обмена к выделительным органам решающее значение придается буферным системам, называемыми также транспортными буферными, поскольку истинное назначение их не в коррекции КЩР, которое недостижимо без участия выделительных систем, а именно в смягчении (буферировании) нарушений на этапе транспортировки. Тем самым подразумевается зависимость буферных систем от состояния гидродинамики и органов выделения (Hainsworth R., 1986; Boron W.F., Aronsen P.C., 1986 и др.).

В компенсации сдвигов рН всегда участвует внеклеточное пространство. Именно сюда из клетки поступают недоокисленные продукты обмена. В процессе водообмена кислые продукты разносятся по всему организму и перераспределяются в зоны с малой собственной продукцией протонов. В этом отношении значительной катионадсорбционной способностью обладает основное вещество соединительной ткани

и коллагеновая сеть. Буферные свойства соединительной ткани могут существенно изменяться (D. DeBekker, 2003).

Несмотря на низкую концентрацию протонов в жидкостях организма, они оказывают существенное влияние на структуру и функции биологических мембран. Даже слабые сдвиги pH оказывают значительное влияние на скорость метаболических процессов и стабильность белков. Поэтому все живые организмы поддерживают постоянство этой величины на определенном уровне. Это, прежде всего, связано с химическими превращениями имидазольной группы гистидина и поддержания стабильности протонированного состояния имидазольной группы (SomeroD., 1981). pK имидазольной группы гистидина при 25° близка к 7 и зависит от того, какие аминокислоты соединяются с гистидином в молекуле белка. Такой принцип регуляции pH получил название “альфа-статной регуляции“. Этот механизм состоит в поддержании постоянной величины $\alpha_{\text{имид}}$. Величина $\alpha_{\text{имид}}$ для внутриклеточной жидкости составляет около 0,55, а для крови - около 0,85. При нормальных значениях pH имидазольные группы гистидина протонированы примерно наполовину. Поэтому эти группы могут обратимо присоединять или отщеплять протоны. Важную роль имидазольные группы гистидина играют при взаимодействии лактатдегидрогеназы с субстратами - пируватом и лактатом для поддержания окислительно-восстановительного равновесия при ограниченном доступе кислорода. ЛДГ в анаэробных условиях присоединяет молекулу пирувата и восстанавливает ее до лактата, если имидазольная группа находится в полупротонированном состоянии. Остатки гистидина принимают участие в активных центрах многих ферментов и катализируют реакции в прямом и обратном направлениях. Поэтому их полное протонирование или депротонирование может препятствовать обратимости реакций. Поддержание pH на уровне обратимости химических реакций имеет одно из важнейших значений, т.к. структурная организация белков может изменяться в зависимости от pH вплоть до их денатурации. Например, ключевой фермент гликолиза фосфофруктокиназа скелетной мышцы зависит от структурных и кинетических параметров, вызываемых небольшими смещениями pH (от 0,1 до нескольких десятых единицы). При сдвиге pH в кислую сторону, он утрачивает стабильность и распадается на неактивные димеры, что приводит к снижению гликолиза в клетке. Буферные свойства внутриклеточной жидкости определяются, главным образом гистидином (SomeroD., 1981).

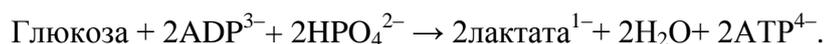
Буферные дипептидазы – карнозин, ансерин и офидин- содержат гистидин, это обусловлено их небольшой реакционной способностью и pK, близким к оптимальному pH цитозоля. Второй буферной системой является неорганический фосфат, но он участвует в

фосфорилировании белков. Поддержание рН и $\alpha_{\text{имид}}$ в определенных биологических пределах создает благоприятные условия для ионизации промежуточных продуктов. Заряженные частицы легче удерживаются в клетке, чем незаряженные (например, фосфорилирование глюкозы в гексокиназной реакции позволяет сохранить ее в клетках печени) (Attwell D. et al., 1986).

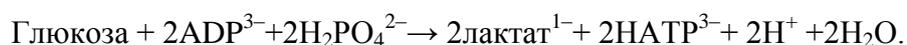
Известно, что в анаэробных условиях основным метаболическим «топливом» являются углеводы, в основном гликоген, который в небольших количествах находится во всех тканях, большая его часть депонируется в печени. В условиях гипоксии или аноксии (при недостатке кислорода) потребление глюкозы возрастает (эффект Пастора). Это связано с низкой эффективностью анаэробного гликолиза. При окислительном фосфорилировании выход АТФ составляет около 38 моль на 1 моль окисленных глюкозильных групп гликогена, а в анаэробных условиях всего 3 моль АТФ при гликогенолизе.

Накопление значительных количеств конечных продуктов обычно приводит к сдвигам рН, нарушениям метаболизма, неконтролируемым процессам и к закислению внутриклеточной среды.

При основном обмене человек весом 70 кг потребляет 700 ммоль O_2 в час, при этом образуется за сутки около 150 г ионов H^+ . Это количество протонов расходуется в процессах окислительного фосфорилирования, так как расход ионов H^+ тесно коррелируется с ресинтезом АТФ и окислением восстановленных компонентов электрон-транспортной системы. Благодаря такому балансу величина рН при аэробном метаболизме остается неизменной (Krebs et al., 1975). При анаэробном метаболизме работа этой тщательно сбалансированной системы нарушается. На стехиометрию образования протонов значительную роль оказывает величина рН, концентрация свободных ионов Mg^{2+} и наличие глюкозы или гликогена. Эти процессы тканеспецифичны, а также зависят от функционального состояния различных органов. Следует так же учитывать, что при сдвиге рН крови в щелочную сторону гликолиз, приводящий к образованию АТФ из АДФ и фосфата (P_i) не приводит к накоплению ионов H^+ :



При значительных сдвигах рН в кислую сторону, реакция протекает с накоплением протонов:



Кроме того, накопление протонов связано с ионами Mg^{2+} , величиной рН и природой сбраживаемого субстрата – глюкозы и гликогена. Поскольку величина рН, концентрация ионов Mg^{2+} и содержание глюкозы и гликогена в клетках различных

органов неодинаково, то процессы накопления протонов в результате фосфорилирования будут специфичными.

Гидролиз АТФ при расходовании энергии для различных нужд клетки, до АДФ, P_i и ионов H^+ имеет свою закономерность. Повышение рН увеличивает продукцию H^+ при гидролизе АТФ и уменьшает при гликолизе. Эти закономерности имеют фундаментальное значение, так как они сопряжены между собой, поэтому их нужно рассматривать не изолированно друг от друга, поскольку один процесс идет с образованием ионов H^+ , а другой с их потреблением. Восстановление метаболического гомеостаза после гипоксии, аноксии и ацидоза осуществляется несколькими путями: окисление лактата в местах его образования; превращение в гликоген (глюконеогенез); выделение в кровь; перенос в печень, почки и превращение в гликоген (цикл Кори) (Тверской Л.Н., 1981; Kruse J. A. et al., 1987; Горн М.М., 2000; Luft F.C., 2001; Bellomo R., 2002; DeBekker D., 2003).

Лактат-ацидоз возникает в результате нарушения кислотно-основного равновесия, вызванного накоплением в организме молочной кислоты. Однако количественные критерии этого состояния оцениваются по-разному. Так, P.J.Dann (1998) считает, что диагноз ЛА может быть установлен, если концентрация молочной кислоты МК превышает 7 ммоль/л, при этом состояние с содержанием МК ниже 7 ммоль/л следует называть гиперлактацидемией; P.A.Dietz (1996) – если количество МК 5 и более ммоль/л; М.М.Горн и соавт. (2000) – если уровень МК выше нормального (1,3 ммоль/л) и рН (с коррекцией к $pCO_2 40$ мм.рт.ст.) ниже 7,36 в артериальной крови. Применительно к практике анестезиологии и реаниматологии целесообразно относить к лактат-ацидозу состояния, сопровождающиеся значительным (более 5 ммоль/л) увеличением МК (Тверской Л.Н., 1981).

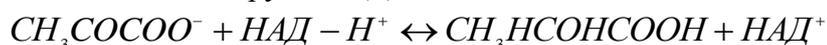
Применяя метод прямого измерения интрамиокардиального рН во время сердечно-легочной реанимации, было показано, что даже короткий период остановки сердца, вызванный фибрилляцией, характеризуется глубоким ацидозом миокарда – после 5 минут остановки сердца, когда рН артериальной крови все еще остается нормальным, а смешанной венозной составляет 7,26, интрамиокардиальный рН снижается до 6,95 (Kette L. et al., 1990).

В настоящее время распространена клиническая классификация, согласно которой, различают 2 типа молочнокислого ацидоза: А – при неадекватном снабжении тканей кислородом и В – не связанный с гипоксией (Cohen, R.D., Woods, H.F., 1976). Лактат-ацидоз типа А развивается при тяжелых физических нагрузках (Robergs R.A. et al., 2004), гипоперфузии тканей при шоке, сепсисе, острой сердечной недостаточности, гипотонии и ишемии мезентериальных сосудов (Kruse J.A. et al., 1987), малярии (Pasvol G., 2005;

Maitland K. et al., 2005), а также уменьшении доставки и утилизации тканями кислорода. Лактат-ацидоз типа В делят на группы: В₁ (возникает на фоне различных заболеваний), В₂ (связан с введением различных веществ), В₃ (наследственные формы ЛА), В₄ (смешанные формы) (Тверской Л.Н., 1981).

Метаболический ацидоз часто обусловлен гиперлактацид- и гиперпируватемией и сочетается с резким нарушением целостности мембранных структур. Об этом свидетельствует значительное повышение активности цитоплазматических (ЛДГ) и митохондриальных (изоцитратдегидрогеназы) ферментов в сыворотке крови (Kruse J.A. et al., 1987; Stacpoole P.W., 1997; Байрамов А.А. и др., 1999; Luft F.C., 2001).

Молочная кислота представляет собой конечный продукт гликолиза и образуется в результате восстановления пирувиноградной кислоты. Источником протонов и электронов является глицеральдегид-3-фосфат, роль их переносчика играет кофермент НАД⁺. Реакция катализируется ЛДГ:



В условиях нормы равновесие этой реакции сдвинуто в сторону образования МК и соотношение МК/ПВК равно 10. Общая продукция МК организмом взрослого человека составляет около 1300-1500 ммоль/сут. При физической нагрузке продукция лактата может увеличиваться в тысячи раз. В обычных условиях большая часть молочной кислоты подвергается метаболическим превращениям в печени, а также в почках, миокарде и других органах (Тверской А.Л., 1981). При физической нагрузке скелетные мышцы способны одновременно продуцировать и утилизировать МК. Лактат, поступивший в печень, окисляется в пируват, чему благоприятствует низкое отношение $[NADH]/[NAD^+]$ в цитозоле печени. Затем пируват в реакциях глюконеогенеза превращается в печени в глюкозу. Молочная кислота может также поглощаться легкими из сосудов малого круга кровообращения. Доля МК, подвергающейся окислению, по данным разных авторов [186, 368, 276], составляет от 10 – 12% до 50 – 90%, а превращается в глюкозу (глюконеогенез) – 10 – 30% (Тверской А.Л., 1981; Robergs R.A. et al., 2004; Liskaker F.J. et al., 2006). В патологических условиях метаболизм молочной кислоты может значительно меняться, что особенно важно для понимания патогенеза ЛА (Gennari F.J., 2007). В свое время еще E.E.Gordon (1973) выделил 6 факторов, приводящие к развитию ЛА: снижение доступа кислорода к клеткам; нарушение процессов энергообразования; блокада дыхательной цепи на уровне цитохромов, ферментов цикла Кребса, торможение транспорта восстановительных эквивалентов через мембрану митохондрий; нарушение метаболизма пирувиноградной кислоты.

Одной из первых реакций ткани мозга на снижение мозгового кровотока является развитие лактат-ацидоза. Снижение содержания аденозинтрифосфата (АТФ) в ишемизированной зоне приводит к компенсаторной активации анаэробного гликолиза и усилению образования лактата и ионов водорода (H^+), что обуславливает формирование метаболического ацидоза. Незначительное увеличение концентрации ионов H^+ на ранних этапах ишемии имеет компенсаторно-приспособительное значение, так как способствует увеличению перфузии в зоне пенумбры. Значительное нарастание концентраций лактата в первые часы развития ишемического инсульта вызывает снижение рН до 6,4-6,7 и является неблагоприятным прогностическим признаком (Бурд Г.С. 1983; Baron J.C., Frackowiak R.S.J. 1989; Hakim A.M., Shoubridge E.A. 1989; Matsumoto K., Yamada K., 1996). Уменьшение объема мозгового кровотока влечет за собой значительное ограничение поступления в ткань мозга кислорода и глюкозы. Установлено, что метаболизм кислорода и глюкозы в наибольшей мере страдает в центральной зоне ишемизированной территории, в меньшей - в демаркационной зоне (Scheinberg P., 1991). Область мозга с наиболее выраженным снижением кровотока (менее 10 мл/100 г в 1 мин) становится необратимо поврежденной очень быстро, в течение 6- 8 мин с момента развития острого нарушения мозгового кровотока ("сердцевина", или "ядерная" зона, ишемии). В течение нескольких часов центральный "точечный" инфаркт окружен ишемизированной, но живой тканью (с уровнем кровотока выше 20 мл/100 г в 1 мин) - так называемой зоной "ишемической полутени", или пенумбры (Astrup J., 1981).

В области пенумбры в целом сохранен энергетический метаболизм и присутствуют лишь функциональные, но не структурные изменения. Это область "критической", или "нищей", перфузии, где нейрональная функция снижена потому, что не обеспечиваются метаболические запросы ткани, но клетки остаются жизнеспособными с сохраненным ионным гомеостазом (Warlow C.P., 1996).

Вследствие того, что резерв локальной перфузии исчерпан, нейроны в области пенумбры становятся чувствительны к любому дальнейшему падению перфузионного давления, вызванному, например, вторичной гиповолемией (после дегидратации), неадекватной гипотензивной терапией, быстрым вставанием больного. За счет зоны пенумбры происходит постепенное увеличение размеров инфаркта. Зона "ишемической полутени" может быть спасена восстановлением адекватной перфузии ткани мозга и применением нейропротективных средств. Именно пенумбра является главной мишенью терапии в первые часы и дни после развития инсульта. Зона "ишемической полутени" представляет не только топографическую зону, но и динамический процесс

распространения биоэнергетических нарушений от ядерной зоны инфаркта к периферии (Ginsberg M.D., 1994).

Тканевый ацидоз играет чрезвычайно важную роль в переходе от селективного нейронального некроза к инфаркту мозга. Предположение о взаимосвязи ацидоза с увеличением тканевого повреждения базируется на экспериментах, показывающих, что преишемическая гипергликемия усиливает повреждение, вызванное преходящей ишемией, за счет снижения внутри- и внеклеточного pH. Инъекция молочной кислоты в ткань мозга экспериментальных животных вызывала некроз (Kraig R.P., Petito C.K., 1987; Nedergaard M., 1988; Siesjo B. K., Bengtsson F., 1989; Siesjo B.K., Katsura K., 1996).

Данные о том, что сдвиг pH в кислую сторону в опытах *in vitro* в нейрональной культуре снижает глутаматную эксайтотоксичность не получили подтверждения *in vivo* (Giffard R.G., Monyer H., 1990; Tombaugh G.C., Sapolsky R.M., 1993).

В целом ацидоз угнетает метаболические реакции и ионный транспорт. Притормаживание кальциевого тока теоретически может оказывать защитное действие, что и было продемонстрировано в экспериментах *in vitro*, когда внеклеточный ацидоз защищал нейроны от влияния глутамата или аноксии. В то же время доказано, что повреждающее действие ацидоза усиливается во время ишемического инсульта, так как направлено на энергетически скомпрометированную ткань. Внутриклеточный ацидоз ведет к нарушению секвестрации ионов Ca^{2+} в митохондриях и эндоплазматической сети вследствие конкуренции ионов H^+ и Ca^{2+} за места связывания, накоплению внутриклеточных свободных ионов Ca^{2+} и дополнительной активации запускаемых ими патогенетических механизмов: усугублению процессов оксидантного стресса, избыточному синтезу оксида азота, активации внутриклеточных ферментов (Kristian T., Gido G., 1995; Lascola C.D., Kraig R.P., 1997; Nakashima K., Todd A., 1996).

Усиление продукции свободных радикалов на фоне ацидоза связано с повышенным высвобождением в кислой среде триггера окислительных механизмов - железа - из его связей с трансферрино-подобными белками, что интенсифицирует реакции Haber-Weiss. Следствием является быстро преходящее митохондриальное повреждение со снижением активности цитохромоксидазы и цитохрома a-a3. Метаболический ацидоз и гипергликемия препятствуют восстановлению митохондриальных функций в постишемическом периоде (Siesjo B. K., Bengtsson F., 1989; Siesjo B. K. Katsura K., 1996).

Снижение pH внутри- и внеклеточной среды оказывает и непосредственное цитотоксическое действие, вызывая "разрыхление" клеточных мембран, изменяя их физико-химические свойства, способствуя повышенной проницаемости нейронов и эндотелия сосудов. Набухание эндотелиальных клеток усугубляет микроциркуляторные

нарушения и вследствие этого постишемическую гипоперфузию, или феномен "невосстановленного кровотока" (Siesjo B. K., Bengtsson F., 1989; Siesjo B.K., Katsura K., 1996).

Эксперименты показывают, что преишемическая гипергликемия и ацидоз ведут к конденсации ядрышкового хроматина в нейронах, нарушениям цепи трансдукционных сигналов при усилении фрагментации ДНК, изменениям экспрессии мРНК.

Существует предположение, что одним из наиболее важных механизмов повреждающего действия ацидоза является морфофункциональное разобщение нейронально-глиальных связей. Так, ацидоз-индуцированное повреждение астроцитов способствует некротической смерти нейронов, нарушая процессы транспорта глутамата из синаптической щели (Siesjo B. K., Bengtsson F., 1989; Siesjo B.K., Katsura K., 1996).

Накопление ионов H^+ является важным фактором развития клеточного отека. Начальное увеличение тканевой жидкости оказывает цитотоксическое действие, способствуя нарушениям энергетического обмена (Kraig R.P., Petito C.K., 1987; Nedergaard M., 1988; Siesjo B. K., Bengtsson F., 1989; Siesjo B.K., Katsura K., 1996).

Таким образом, ацидоз оказывает целый спектр разнообразных влияний на все уровни метаболизма нервной ткани. Рассматривая глутамат-кальциевый каскад (изменения ионного транспорта, метаболизма глутамата и кальция, свободнорадикальные реакции, перекисное окисление липидов, избыточное образование оксида азота, эйкозаноидов, фактора активации тромбоцитов и др), как основополагающий путь формирования некротического очага в мозге, можно констатировать участие лактат-ацидоза в большинстве наиболее важных его процессов. Снижение рН внутри- и внеклеточной среды поддерживает и усугубляет энергетические нарушения, изменения ионного транспорта, глутаматную эксайтотоксичность, изменения регуляторных свойств вторичных мессенджеров, катализирует активность ферментов, свободнорадикальных реакций и т.д. Комплексное повреждающее действие ацидоза является важным компонентом разворачивающихся процессов острой церебральной ишемии и развития инфаркта мозга.

Метаболический ацидоз также развивается при травмах (Zacharias C. et al., 1999); кровотечениях (Dietz P.A., 1996; Mikhail J., 1999); отравлениях (Otsuka M. et al., 1996; Ferrandiere N. et al., 1998; Dann P.J., 1998); сахарном диабете (Buyukasik Y. et al., 1998); острых инфекционных заболеваниях (Skowzonek A.J. et al., 1995; Eriksson M. et al., 1998); пересадке органов (Bkirchbaum S. et al., 1997), острой миокардиальной недостаточности в послеоперационном периоде (Байрамов А.А. и др., 1999) и многих других состояниях,

которые приводят к активации функции тромбоцитов, усилению коагулопатии и гиперфибринолизу.

Компенсированный метаболический ацидоз лежит в основе таких заболеваний, как сахарный диабет, гипертоническая болезнь, заболевания почек, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, атеросклероз и пародонтит (Хашин Р. и др., 1981; Щербак А.В. и др., 1981; Жалко-Титаренко В.Ф., 1989; Luft F.C., 2001; Bellomo R., 2002; Maitland K. et al., 2005).

Дефицит тиамин приводит к блокированию превращения пирувата в ацетилированную яму кофермента А (ацетил-КоА) и направляет метаболизм пировиноградной кислоты по пути образования лактата. Лактат-ацидоз, обусловленный недостатком тиамин, развивается при отсутствии серьезных расстройств со стороны сердечно-сосудистой системы; возможна коррекция такого ацидоза введением тиамин (Campbell C.H., 1984). Дефицит тиамин отмечен у больных в критических состояниях, это следует принимать во внимание в каждом случае молочнокислого ацидоза у пациентов со стабильной гемодинамикой, а также при содержании лактата в крови, превышающем уровень, соответствующий выраженности сердечно-сосудистой патологии.

К числу немногих из агентов, роль которых в развитии ЛА в клинике установлена, относятся некоторые представители бигуанидов (антидиабетические средства), особенно фенформин и метформин. Этому вопросу посвящен ряд работ и обзоров (Рослякова Л.В. и др., 1998; Janssen J.A., 2000; Holleman F. et al., 2000; Machet G. et al., 2006; Lovas K. et al., 2000; Houwerzijl E.J. et al., 2007). Описаны случаи развития метаболического ацидоза и коагулопатии при отравлении фенформином (Ferrandiere M. et al., 2000). Использование антидиабетического препарата метформина в ряде случаев вызывает молочнокислый ацидоз, особенно у пациентов с нарушением функции печени и почек (Holleman F. et al., 2003; Machet G. et al., 2000; Lovas K. et al., 2000, 2004; Abbasi A.A. et al., 2000, 2005), что обусловлено усилением процессов анаэробного гликолиза в стенке кишечника. Однако J.A. Janssen (2000) считает, что ЛА связан не столько с накоплением метформина, сколько с течением основного заболевания.

Часто ЛА встречается при отравлении различными ядами и лекарственными препаратами, в частности, формалином (Ferrandiere M. et al., 1998; Trivedi T.H. et al., 2000); приеме высоких доз парацетамола и сульфасалазина (50 мг) (Drun R.D., 1998); отравлении мышьяком (Ghariani M., Adrien M.L., 1991); метилэтилкетонпероксидом (Karhulen P.J. et al., 1990). W. Hasset al. (2000) считают, что высокие дозы эпинефрина и метилпреднизолон и других стероидных препаратов, используемые в лечении политравмы с повреждением спинного мозга, являются фактором риска в развитии метаболического ацидоза, особенно

на фоне гипергликемии. В клинической практике встречаются случаи ЛА при лейкемии, голодании, отравлениях этанолом, сепсисе, после приема некоторых противоопухолевых антибиотиков и противоглистных средств (Тверской А.Л., 1981).

В последние годы появились сообщения о развитии тяжелого ЛА у ВИЧ – инфицированных пациентов на фоне антиретровирусной терапии. Молочнокислый ацидоз наступает довольно неожиданно и, часто, с быстрым фатальным исходом. Вопрос контроля этого синдрома все еще остается открытым (Megarbane B. et al., 2000; Shaer J.A. et al., 2000; TerHoestede H.J. et al., 2000; Thompson C.A., 2002). По данным А. Panadero et al. (1993), гиперлактацидемия развивается у пациентов с нарушениями функции печени, в частности, при трансплантации печени в операционном и раннем послеоперационном периоде. Концентрация молочной кислоты при этом прямо коррелирует со степенью нарушения функции печени – уровнем билирубина и активностью трансаминаз в крови (Dzik W.N. et al., 1988; Grosse H. et al., 1990).

В патогенезе ЛА до сих пор остается много неясных вопросов. Накопление МК предполагает стойкое нарушение баланса между ее образованием и утилизацией. Наиболее очевидной причиной увеличения продукции МК является гипоксия. Однако далеко не всегда, гипоксия или другие состояния, характеризующиеся гиперлактацидемией, приводят к развитию ЛА. С другой стороны, ЛА нередко возникает на фоне состояний, не имеющих ничего общего, на первый взгляд, с гипоксией (Тверской А.Л., 1981). E. Naito et al. (1999) связывают лактацидемию с дефектом пируватдегидрогеназного комплекса, катализирующего тиаминзависимое декарбоксилирование пирувата. Недостаточность тиамин-зависимой α -кетоглутаратдегидрогеназы и транскетолазы, достоверно увеличивается концентрация лактата вдвое и отмечается снижение pH плазмы и спинномозговой жидкости (Pannunzio P. et al., 2000).

Ряд статей и обзоров посвящены ЛА при митохондриальной энцефаломиопатии и MELAS синдроме, впервые описанном Павлакисом и коллегами в 1984 году (Pavlakis S.G. et al., 1984; Hirano M. et al., 1994; Tsao C.Y. et al., 2000; R-Compos et al., 2014; Hsiao P.N. et al., 2000; Zwirner P. et al., 2001; Moion D., 2001). Это прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, характеризующееся митохондриальной энцефаломиопатией, лактатацидозом, инсультоподобными эпизодами, и сопровождается полиморфной симптоматикой — диабетом, судорогами, снижением слуха, сердечными заболеваниями, низким ростом, эндокринопатиями, непереносимостью физических нагрузок и нейропсихиатрическими отклонениями (Pavlakis S.G. et al., 1984; Hirano M. et al., 1994).

Молекулярный анализ показал наличие дефекта в дыхательной цепи митохондрий, при котором, практически, у всех пациентов развивается лактат-ацидоз (Hirano M. et al., 1994; Lertrit P. et al., 1992; Moraes S. T., 1992). I.D. Wexler et al. (1998) связывают семейную гиперлактацедемию с недостаточной активностью пируваткарбоксилазы.

Некоторые авторы считают, что без нарушения утилизации молочной кислоты развитие ЛА в организме невозможно. Важнейший путь утилизации молочной кислоты - глюконеогенез. Среди ферментов, участвующих в этом процессе высокой чувствительностью к изменениям рН обладает пируваткарбоксилаза. При снижении рН угнетение ее активности может резко затормозить глюконеогенез (Тверской А.Л., 1981). По данным М.М.Горн и др. (2000) способность печени утилизировать МК в норме составляет 3400 ммоль/сут, это вдвое превышает ее продукцию. При ацидозе этот процесс нарушается и при рН крови ниже 7,1 происходит угнетение поглощения молочной кислоты печенью в 10 раз.

Значительную роль в патогенезе лактат – ацидоза отводят нарушению функции почек (Gennari F.J., 2000). Снижение рН перфузата до 7,2 – 7,1 активирует удаление МК изолированными почками (в отличие от печени), но при дальнейшем снижении рН этот процесс все же нарушается. В почках при ацидозе и других патологических состояниях МК может превращаться в глюкозу в результате глюконеогенеза (Gerich J.E., 2001; Bellomo R., 2002). Известно, что почки удаляют молочную кислоту преимущественно в результате метаболических, а не экскреторных процессов, роль последних при ЛА не следует недооценивать. После повышения концентрации МК в крови (6 ммоль/л) экскреция лактата с мочой возрастает в линейной зависимости от ее содержания в крови и при выраженном ЛА становится весьма значительной. В связи с этим можно еще раз сказать, что молочнокислый ацидоз нередко возникает на фоне сопутствующего нарушения функции почек. Доказательством является тот факт, что фенформин на 50% угнетает способность почек к выведению кислот (Тверской Л.А., 1981). При сдвиге рН крови ниже 7,2 выведение МК почками снижается. ЛА часто сопровождается повышением концентрации метаболитов, свидетельствующих о почечной недостаточности (мочевины, креатинина, мочевой кислоты) (Dzurik R., 2001). По-видимому, для развития ЛА необходимо начальное повышение молочной кислоты в крови вследствие гипоксии или других факторов. Вторым условием является нарушение функции органов и тканей (особенно печени) ответственных за утилизацию МК. Далее процесс может развиваться по механизму порочного круга (Тверской Л.А., 1981).

1.3 Роль ацидоза в механизмах формирования полиорганной недостаточности

Полиорганная недостаточность является наиболее тяжелой фазой развития системной воспалительной реакции и представляет собой последствия неспецифической стресс-реакции организма высокой степени выраженности. Эти явления обусловлены прогрессирующим нарушением метаболизма в органах, системах и тканях с развитием синдрома их гиперметаболической гипоксии (Дементьева И.И. 2003; Штейнле А.В. 2009). Гиперлактатемия - одно из самых распространенных метаболических нарушений у больных в критическом состоянии. Установлено, что уровень лактата в крови и / или лактатный клиренс является диагностическим, терапевтическим и прогностическим маркером тканевой гипоксии при шоках различного происхождения (Varpula M. et al. 2005; Хватов В.Б. и др., 2009). В частности для патогенетически обоснованной компенсации острой кровопотери необходимо учитывать не только состояние гемодинамики, но и параметры, характеризующие тканевой обмен с помощью показателей транспорта и потребления кислорода, кислотно-основного состояния венозной крови и ряда метаболитов том числе лактата и пирувата. Последний (норма – 0,03-0,1 ммоль/л) является наиболее чувствительным индикатором клеточной гипоксии. Оценить, с чем связана гиперлактатемия, позволяет также лактат-глюкозный индекс (ЛГИ). В норме уровень ЛГИ составляет 0-10% (Varpula. Metal. 2005; Хватов В.Б. и др., 2009).

По мнению Тимирбаева В.Х., Владимирова Е.С., и др. (2005) мониторинг лактата обязателен у пациентов в состоянии шока. Выявлена прямая зависимость между характером динамики лактата крови на фоне проводимой противошоковой терапии и летальным исходом. Коэффициент корреляции Пирсона составляет 0,68, и вероятность летального исхода выше у тех пострадавших, у которых, несмотря на проведенную интенсивную терапию, уровень лактата в конце операции повысился. Интраоперационную динамику лактата крови можно использовать в качестве прогноза летального исхода.

Лактат в физиологических условиях поступает в кардиомиоциты (КМЦ) из плазмы крови и с помощью лактатдегидрогеназы (ЛДГ) также превращается в пируват, из которого под влиянием пиркватдегидрогиназы (ПДГ) в митохондриях образуется ацетил-КоА. В условиях же недостаточного поступления кислорода происходит превращение пирувата в лактат, который не утилизируется КМЦ, а секретируется в кровь. Увеличение концентрации лактата в крови в отсутствие значительной физической нагрузки (ФН) при ишемии является первым признаком наступления гликолиза в КМЦ (Stanley W.C., 2002; Stanley W.C., Marzilli M., 2003).

Возникновение синдрома полиорганной недостаточности (ПОН) после перенесенной массивной кровопотери, являющегося частой причиной смерти пациентов, связывают с развитием лактат-ацидоза. Нарушение микроциркуляции и тканевая гипоксия, составляющие основу развития ПОН, ведут к порочной активации иммунной системы, обуславливающей дальнейшее прогрессирование патологического состояния. Кислородный дефицит на периферии в течение от 3 до 24 ч приводит к появлению системного воспалительного ответа, характеризующегося гиперпродукцией эндогенных вазоактивных медиаторов (Bundgaard H. et al., 2003). Было установлено, что чрезмерная продукция молочной кислоты при сепсисе не обязательно связана с анаэробным метаболизмом, она может быть также обусловлена недостаточной доставкой кислорода вследствие воздействия эпинефрина (адреналина) на активность мембранного фермента Na/K-АТФазы. В этом процессе АДФ, генерируемая Na/K-АТФазой, ускоряет аэробный гликолиз и, как следствие, увеличивает концентрацию молочной кислоты. Каскадные реакции острой фазы воспаления приводят к резкому увеличению дефицита кислорода, нарастанию уровня лактата, ацидоза и прогрессированию ПОН (Соколов В.А., Федорова Т.А., 2006). При эндотоксикозе и сепсисе производимый лактат является не только результатом гипоксии тканей, но обусловлен повышенным аэробным гликолизом, стимулируемым эпинефрином через активированные Na/K-АТФазы. При этом отмечается пагубное воздействие лактатного голодания на энергетический метаболизм сердца и гемодинамику, и рассматривается роль молочной кислоты как важного топлива для энергетики тканей, а усиленное образование лактата как адаптивное явление, нацеленное на противодействие энергетическому кризису. Данная концепция, безусловно, интересна, но требует дальнейшего изучения как роли лактата, так и выявления точных молекулярных механизмов, ответственных за изменение метаболизма миокарда, которое происходит при сепсисе и шоке (Levy B. et al., 2007).

При таких состояниях как перитонит, политравма, сепсис, панкреонекроз, шоки различной этиологии, наблюдается обширный комплекс патологических синдромов, которые если не корригировать, в конечном итоге приводят к летальному исходу (Соколов В.А., 2006; Шуркалин Б.К., 2007). К числу таких синдромов относится нарушение обмена веществ, а ведущим патогенетическим факторами являются гипоксия, гипоэргоз, эндотоксемия, метаболический ацидоз, чрезмерная активация процессов перекисного окисления липидов, выраженные нарушения в системе гемостаза (Рыбинцев В.Ю., 2006).

Первичным сдвигом при всех критических состояниях является дисрегуляция кислородного обмена между кровью и тканями. Наличие длительной гипоксии органов

становится фактором прогрессивного торможения всех энергозависимых процессов, ответственных за структурное обеспечение внутриклеточных реакций. Формирующаяся гипоксия тканей приводит к увеличению в них содержания молочной кислоты, которая моментально разлагается на ионы водорода и лактат, и тем самым приводит к развитию лактат-ацидоза (Штейнле А.В., 2009). Повышение лактата может быть обусловлено усиленной продукцией, так и пониженным расходом. Молочную кислоту продуцируют все органы и ткани, основное ее количество образуется в мозге, эритроцитах, скелетных мышцах и коже. Откуда она поступает в кровь. В норме лактат утилизируется главным образом в печени, почках и сердечной мышце, где он используется на энергетические цели и синтез глюкозы (глюконеогенез), лишь единично экскретируется с мочой (Тверской Л., 1980; Горн Ю. и др., 2000). На фоне дефицита кислорода и последовательно развивающейся полиорганной недостаточности роль этих органов в снижении концентрации лактата значительно ослабевает и в ряде случаев вообще не проявляется. В частности, при поздних стадиях шока недостаточное использование молочной кислоты печенью в процессах глюконеогенеза (благодаря пониженной перфузии) приводит к тому, что цикл Кори становится не действующим (Дементьева И.И., 2003).

Ситуация усугубляется еще и тем, что раньше всего страдает углеводный обмен (Городецкий В.К., 2006), в результате чего развивается гипергликемия как одна из составляющих гиперметаболического синдрома. Однако запас углеводов невелик, их, если не пополнять, хватает всего лишь на 6 часов, а жиров – на 40 суток (Долгих В.Т., 2007). В связи с этим происходит перестройка энергетического метаболизма с углеводного на жировой, а так как в это время в организме уже развивается недостаток глюкозы и кислорода, окисление жирных кислот тормозится на стадии образования ацетона, ацетоуксусной и β - оксимасляной кислот (Титов В.Н., 2005). Преобладание жирнокислотного пути в условиях ишемии имеет серьезные последствия, т.к. лежит в основе снижения способности миокарда противостоять ишемическому повреждению клеток (Асташкин Е.И., Глезер М.Г., 2006). В этих условиях меняется роль жирных кислот в энергетическом обеспечении миокарда. Сначала происходит последовательное отщепление двууглеродных фрагментов (в виде ацетил-СоА) от карбоксильного конца цепи жирной кислоты в результате цикла ферментативных реакций. При завершении таких 7 циклов в превращениях 16 -углеродной цепи пальмитиновой кислоты образуется 8 двууглеродных фрагментов в форме ацетил-СоА. В дальнейшем ацетильные остатки ацетил-СоА в митохондриях окисляются через цикл лимонной кислоты до CO_2 и H_2O . На обеих стадиях окисления жирных кислот атомы водорода, или соответствующие им электроны, передаются по митохондриальной цепи переноса электронов на кислород. С

этим потоком электронов сопряжен процесс окислительного фосфорилирования АДФ до АТФ. При ишемии, вследствие высвобождения при гидролизе АТФ значительного количества протонов (H^+) и накопления кислых гликолитических метаболитов (лактата и пирувата), развивается метаболический ацидоз, служащий одной из главных причин нарушения сократительной активности и повреждения миокарда (Grynberg A., 2005).

Компенсаторно для уменьшения внутриклеточного ацидоза и удаления избыточного количества H^+ из цитоплазмы происходит включение Na^+/H^+ обменника сарколеммы. Это ведет к увеличению внутриклеточной концентрации Na^+ , избыточное количество которого удаляется за счет резкого ускорения работы Na^+/Ca^{2+} обменника, но в результате возрастает содержание внутриклеточного Ca^{2+} . Снижение уровня АТФ подавляет активность Ca^{2+} АТФ-азы саркоплазматического ретикулула и ионы Ca^{2+} выходят из депо в цитоплазму. Перегрузка клеток ионами Ca^{2+} затрудняет фазу расслабления во время диастолы и нарушает сократительную активность. Одновременно высокие концентрации H^+ подавляют связывание ионов Ca^{2+} с тропонином, тем самым препятствуя акту мышечного сокращения. Важно, что в условиях ишемии значительные количества АТФ расходуются не на сократительную активность, а на восстановление и поддержание ионных градиентов в клеточных мембранах, что усугубляет снижение механической активности сердца. Следует подчеркнуть, что после реперфузии восстановление сокращения происходит только после нормализации образования АТФ и снижения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} до нормальных значений (Stanley W.C., Marzilli M.A., 2003).

В сложившихся условиях гипоксии страдает функция всех систем организма, но наиболее чувствительна к ней нервная система: при полном прекращении кровотока признаки повреждения коры головного мозга обнаруживаются через несколько минут. Снижение потребления кислорода на 20% структурами головного мозга вызывает потерю сознания. Через 5-6 минут аноксии мозга возникают глубокие структурные изменения нейронов коры больших полушарий и через 10-15 мин в клеточных элементах продолговатого мозга. В сердечной мышце мелкие очаги некроза появляются через 3-5 мин. с момента ишемии, а крупноочаговый инфаркт формируется уже спустя 20-30 мин (Сидоренко А.Ф., 2000; Чеснокова Л.Ю. и др., 2006). Развивающийся метаболический ацидоз при острой коронарной недостаточности приводит к ограничению процессов окислительного фосфорилирования и активации гликолиза. Появление компенсированного метаболического ацидоза является одним из факторов адаптации сердечной мышцы к гипоксии и ишемии миокарда. Переход ацидоза в некомпенсированную фазу приводит к альтерации миокардиальных структур. В зоне

ацидоза нарушаются процессы мембранной проницаемости, электромеханического сопряжения, формируется аномальная электрическая активность, и активируются процессы клеточной альтерации. Следствием этого является снижение и полная потеря сократительной активности сердца, возникновение аритмий и инфаркта миокарда (Сидоренко А.Ф., 2000).

В результате ПОН возникает дисфункции печени, почек, кишечника появляются новые факторы повреждающего воздействия. В роли таковых выступают промежуточные и конечные продукты нормального обмена в высоких концентрациях (лактат, мочевины, креатинин, билирубин), накопленные в патологических концентрациях компоненты и эффекторы регуляторных систем (свертывающей, калликреин-кининовой, ПОЛ), и извращенного обмена (альдегиды, кетоны, высшие спирты), вещества кишечного происхождения типа индола, скатола, путресцина, что и приводит к развитию эндотоксикоза (Штейнле А.В., 2009).

На детоксикацию организма направлена работа микросомальных ферментов печени и других органов. Деятельность монооксигеназной системы, микросомального окисления и иммунитета сопряжены и функционально скоординированы для обеспечения детоксикации. Дисбалансом этих систем является разобщение окислительного фосфорилирования, что приводит к гибели клетки, либо к снижению ее функциональной активности, прямому токсическому повреждению тканевых структур и прогрессированию полиорганной недостаточности (Штейнле А.В.2009).

Одним из механизмов возникновения ПОН рассматривается развитие митохондриальной дисфункции на фоне метаболического ацидоза (Окороков А.Н., 2002, Васюк Ю.А., 2007). Митохондрии при гипоксии наиболее чувствительны к ацидозу. Нарушение структуры митохондрий при лактат-ацидозе приводит к резкому увеличению ионов кальция в цитозоле. При этом происходит активация мембранных фосфолипаз, что приводит к разрушению фосфолипидных структур мембран и высвобождение свободных жирных кислот (Гехте А.Б., 2000). При высоком уровне внутриклеточного кальция активизируются нейтральные протеазы – кальципаины, разрушающие цитоскелет клетки, в частности, белки фоурин и В-актин, лизирующие рецепторы и протеинкиназу С (Зайчик А.Ш., 2000; Окороков А.Н., 2002). В результате возникает недостаточность механизмов инактивации цитоплазматического кальция и удаления его из клеток в связи с подавлением активности АТФ-зависимого Ca^{2+} -насоса, натрий-кальциевого обменного механизма, дестабилизацией митохондриальных мембран и мембранэндоплазматического ретикулума, играющих в условиях нормы важную роль в поддержании баланса внутриклеточного кальция. Цитоплазматический кальций

взаимодействует с внутриклеточным рецептором кальмодулином С – с последующей активацией кальмодулинзависимых протеинкиназ и включением тех или иных внутриклеточных реакций (Окороков А.Н., 2002; Васюк Ю.А., 2007).

При избытке внутриклеточного кальция усугубляются процессы набухания митохондрий, усиливается дефицит АТФ и подавляются все энергозависимые реакции в клетке (Баркаган З.С., 1999). Избыток кальция активизирует ядерные эндонуклеазы, фрагментирующие ДНК и индуцирует апоптоз. При гипоксическом некробиозе вокруг гибнущих клеток возникает кальцийзависимая активация системы комплемента, стимуляция коагуляционного и тромбоцитарного звеньев гемостаза, фибринолиза и калликреин кининовой системы. Активация под влиянием кальция фосфолипаз приводит к дальнейшей дезинтеграции мембран клеток, активации циклооксигеназы и липооксигеназы с последующим образованием простагландинов, лейкотриенов и свободных радикалов с выраженным цитотоксическим действием (Терещенко И.П., 1993).

К.А. Рямова (2008) изучала влияние рН и повышенных концентраций лактата, как факторов, вносящих свой вклад в развитие митохондриальной дисфункции. Установлено, что повышение концентрации лактата в несколько раз по сравнению с физиологическим уровнем, независимо от величины рН, может вызывать набухание митохондрий, сопровождающееся активацией дыхания и разобщение окислительного фосфорилирования.

Ключевым событием при активизации механизмов повреждения митохондрий при воздействии на клетку оксистеролов и избыточной концентрации свободного холестерина является нарушение микродоменной структуры плазматической мембраны, мембран эндоплазматического ретикулума и митохондрий. Это служит причиной нарушения функций мембранных белков и способствует высвобождению ионов Ca^{2+} из депо в цитозоль, развитию стресса эндоплазматического ретикулума, увеличению продукции активных форм кислорода NADPH-оксидазами и непосредственно нарушению функционирования митохондрий (Судаков Н.П., 2008). Указанный процесс реализуется за счет открытия Ca^{2+} -каналов плазматической мембраны и ЭР, а также как следствие изменения конформации Ca^{2+} -АТФаз из-за перенасыщения клеточных мембран холестерином и его окисленными формами, что способствует нарушению микродоменной структуры мембран (Massey J.B., 2006). Таким образом, кальцийзависимые митохондриальные механизмы апоптоза, индуцированного 7-кетохолестеролом, являются сложным феноменом, представляющим продукт активации различных проапоптотических и антиапоптотических сигнальных путей (Rho M.C., 2005).

Стресс эндоплазматического ретикулума (ЭР), сопровождающийся быстрыми осцилляциями внутриклеточного Ca^{2+} активизирует еще один медиатор стрессовых сигналов эндоплазматического ретикулума (IRE-1), индуцирующего экспрессию генов CHOP и шаперона GRP78/Bip (Pedruzzie., et al., 2004). Последний, в свою очередь, способствует снижению экспрессии антиапоптотического белка Bcl-2, блокирующего формирование митохондриальных апоптотических пор. Показано также, что сверхэкспрессия CHOP приводит к транслокации проапоптотического белка BAX в митохондрии. Проапоптотические гомологи типа BAX нарушают целостность митохондриальной мембраны, способствуя выходу в цитозоль цитохрома C (McCullough K.D., et al., 2001; Непряхина О.К., 2009). Другим следствием стресса ЭР, опосредованного 7-кетохолестеролом, является активация сигнального пути IRE-1/Jun-NH(2)-terminal kinase (JNK)/AP-1, способствующего экспрессии Nox-4 – гомолога АФК-генерирующей NADPH-оксидазы. Активные формы кислорода, продуцируемые Nox-4, повреждают митохондриальные мембраны и способствуют развитию митохондриальной дисфункции (Pedruzzie E. et al., 2004). Не исключается непосредственное влияние оксистеролов и избытка свободного холестерина на митохондриальные мембраны (Rho M.C. et al., 2005).

Еще одним механизмом развития критических состояний с присущей им полиорганной недостаточности является изменение активности ферментативных процессов в результате сдвигов pH среды. Даже кратковременные колебания концентрации водородных ионов (протонов) в жидких средах приводит к изменению активности ферментов и течения физиологических процессов (Норманн Г. и др., 2007). В результате снижения уровня активности креатинфосфата (КФ) метаболические нарушения в нервной ткани и миокарде наступают в течение нескольких секунд. При несбалансированном гидролизе АТФ во время ишемии происходит накопление АДФ и АМФ. Последний последовательно превращается в аденозин, инозин, гипоксантин и ксантин, который, благодаря гидрофобности, легко проходит через сарколемму и покидает клетки (Огороков А.Н., 2002). Таким образом, при ишемии уменьшается содержание адениновых нуклеотидов в кардиомиоцитах (КМЦ), что еще в большей степени затрудняет синтез АТФ. Степень снижения уровня АТФ зависит от скорости наступления ишемии, и ее тяжести.

Величина pH влияет на многие структурные и функциональные свойства клетки. Особенно чувствительна к сдвигам pH в кислую сторону каталитическая активность ферментов, так как оптимум pH для активности энзимов имеет строго определенные

пределы. Поэтому поддержание рН на уровне обратимости химических реакций имеет одно из важных значений для поддержания гомеостаза организма (Somero D., 1981).

Как известно, процессы ресинтеза АТФ в митохондриях тесно связаны не только с окислительно-восстановительными реакциями, но и с реакциями гликолиза, липолиза, протеолиза, являющимися поставщиками Ац-СоА для цикла Кребса. Установлено, что регулируемыми ферментами гликолиза являются фосфоорилаза, гексокиназа, фосфофруктокиназа, пируваткиназа, поэтому их подавление в условиях гипоксии приводит к уменьшению образования свободной энергии и, в ряде случаев, носит необратимый характер. В то же время роль главного регуляторного фермента в последовательных реакциях гликолиза играет фосфофруктокиназа, которую ингибируют АТФ и цитрат, и стимулируют АМФ и АДФ (Ленинджер А., 1986). Скорость гликолиза в условиях нормы согласована со скоростью функционирования цикла лимонной кислоты: ни пируват, ни лактат, ни ацетил СоА обычно не накапливаются в клетках при нормальной оксигенации тканей. Согласованность между скоростью гликолиза и метаболизмом субстратов в цикле Кребса, объясняется тем, что АТФ и НАД-Н являются общими компонентами для тех и других реакций. В то же время высокое содержание АТФ и НАД-Н ингибирует реакции гликолиза. Продукт первой стадии цикла лимонной кислоты – цитрат – является аллостерическим ингибитором ключевого фермента гликолиза – фосфофруктокиназы (Ленинджер А., 1986). Таким образом, в условиях гипоксии, в случаях увеличения потенциала фосфорилирования, возникает активация ключевого фермента гликолиза – фосфофруктокиназы (ФФК) и соответственно возрастает пропускная способность реакции анаэробного гликолиза на начальных этапах ишемического или гипоксического повреждения клеток, что сопровождается усилением мобилизации гликогена и улучшение энергообеспечения тканей. При этом истощаются запасы гликогена, усиливается ацидоз, приводящий на пике своего развития к подавлению ФФК, и полной блокаде энергообеспечения клетки (Зайчик А.Ш., 2000).

Лактат в физиологических условиях поступает в кардиомиоциты из плазмы крови и с помощью лактатдегидрогеназы (ЛДГ) также превращается в пируват, из которого под влиянием ПДГ в митохондриях образуется ацетил-КоА. В условиях же недостаточного поступления O₂ происходит превращение пирувата в лактат, который не утилизируется кардиомиоцитами, а секретируется в кровь (Stanley W.C., Marzilli M.A., 2003). Увеличение концентрации лактата в крови при отсутствии значительной физической нагрузки (ФН) и наличии ишемии является первым признаком наступления гликолиза в кардиомиоцитах (Stanley W.C., 2002).

Компенсаторно для уменьшения внутриклеточного ацидоза и удаления избыточного количества H^+ из цитоплазмы происходит включение Na^+/H^+ обменника сарколеммы. Это ведет к увеличению внутриклеточной концентрации Na^+ , избыточное количество которого удаляется за счет резкого ускорения работы Na^+/Ca^{2+} обменника, но в результате увеличивается содержание внутриклеточного Ca^{2+} . Снижение уровня АТФ подавляет активность Ca^{2+} АТФ-азы саркоплазматического ретикулума, и ионы Ca^{2+} выходят из депо в цитоплазму. Перегрузка клеток ионами Ca^{2+} затрудняет фазу расслабления во время диастолы. Одновременно высокие концентрации H^+ подавляют связывание ионов Ca^{2+} с тропонином, тем самым препятствуя акту мышечного сокращения. Важно, что в условиях ишемии значительные количества АТФ расходуются не на сократительную активность, а на восстановление и поддержание ионных градиентов в клеточных мембранах, что усугубляет снижение механической деятельности сердца. Следует подчеркнуть, что после реперфузии восстановление сокращения происходит только после нормализации образования АТФ и снижения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} до нормы (Stanley W.C., Marzilli M.A., 2003).

В свою очередь, избыточное накопление ионов водорода и биологически активных соединений приводит к резкому увеличению проницаемости биологических мембран за счет структурных переходов в белках и липидах, и процессов активации свободнорадикального окисления (Владимиров Ю.А., 2000).

Следовательно, в условиях гипоксии различного генеза блокируются процессы окисления жирных кислот в тканях, в избытке накапливаются кислые продукты, формируется метаболический ацидоз и соответственно развивается дефицит АТФ, а также подавляются все энергозависимые реакции. Нарушение биоэнергетики, обусловленное гипоксией, высокий уровень катехоламинов в крови и метаболический ацидоз могут существенно интенсифицировать процессы ПОЛ в критических состояниях, что в конечном итоге приводит к массивному образованию свободных радикалов и токсичных перекисных соединений (Ленинджер А., 1986).

Супероксидные радикалы оказывают разрушающее действие на клеточные структуры. В частности, инактивация ион-транспортных ферментов в активный центр которых входят тиоловые группы (Na-K- АТФаза, Ca- АТФаза), нарушает трансмембранный перенос ионов натрия, калия и особенно кальция. Более того, окисление SH-групп мембранных белков обуславливает появление дефектов в липидном слое мембран, в том числе и митохондрий, что приводит к потере ими способности осуществлять синтез АТФ.

Окислительный стресс приводит к повреждению сосудистой стенки, увеличению прокоагулянтной активности плазмы и тромбоцитов, что является одним из ведущих моментов развития атеросклероза (Бышевский А.Ш., 2009), а повреждение мембран тромбоцитов, эритроцитов и эндотелия, является пусковым механизмом развития острого инфаркта миокарда, а также мозгового кровообращения. Усиление липопероксидации уменьшает стабильность липидного слоя, что может приводить к электрическому пробое мембран кардиомиоцитов собственным мембранным потенциалом. (Долгих В.Т., 2007).

Вышеописанные механизмы приводят сначала к электрофизиологическим нарушениям, к диастолической, а затем и к систолической дисфункции миокарда и лишь потом к возникновению болей в грудной клетке. Данная последовательность изменений получила название "ишемического каскада". Очевидно, что ангинозный приступ представляет собой его конечный этап, по сути "верхушку айсберга", в основании которого лежат возникшие из-за нарушений перфузии изменения метаболизма миокарда и прежде всего митохондриальная дисфункция, носящая в данном случае вторичный, приобретенный характер. Терминами "спящий, или гибернирующий миокард" описывается состояние дисфункции ЛЖ в покое, вызванной его длительной гипоперфузией, которая полностью или частично исчезает после улучшения коронарного кровообращения и/или снижения потребности миокарда в кислороде. Первоначально под гибернирующим (hibernating) подразумевался миокард с выраженным стенозирующим поражением коронарного русла, сократительная функция которого улучшалась после успешной хирургической реваскуляризации. В последующих исследованиях было показано наличие других причин, способных вызвать гибернацию миокарда. Во многих случаях миокардиальный кровоток может быть нормальным или почти нормальным в покое, но при этом имеется снижение коронарного резерва, когда повторяющиеся эпизоды ишемии, индуцированной нагрузкой, вызывают развитие хронической сократительной дисфункции.

Таким образом, лактат-ацидоз вызывает множество разнообразных сдвигов в деятельности органов и систем организма и сопровождается взаимообусловленными нарушениями функции крови, кровообращения, печени, почек, дезинтеграцией обменных процессов, что приводит к еще большему нарушению кислотно-основного баланса, замыкая порочный круг. И тем не менее, в патогенезе этого патологического состояния до сих пор остается много неясных вопросов.

ГЛАВА 2. МЕТОДЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ НАРУШЕНИЙ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ И АЛГОРИТМЫ ИХ ИНТЕРПРЕТАЦИИ

Метаболический алкалоз во врачебной практике встречается значительно реже метаболического ацидоза. Наиболее частыми причинами этого нарушения кислотно-основного состояния являются: избыточное введение гидрокарбоната натрия (NaHCO_3); выраженная потеря хлоридов при упорной рвоте; усиленное выведение хлоридов и калия с мочой под действием салуретиков или глюкокортикоидов; переливание больших количеств нитратной крови; вторичный гиперальдостеронизм в результате гиповолемии различной этиологии; эндогенный гиперкортицизм. Характеристика основных показателей кислотно-основного состояния приведена в табл. 1.

Поскольку анализ газового состава венозной крови не позволяет адекватно оценить дыхательную функцию легких, а получение артериальной крови для исследования сопряжено с определенными техническими трудностями и не всегда желательно, в реальной клинической практике для исследования кислотно-основного состояния часто проводят забор так называемой артериализованной, капиллярной крови.

Таблица 2. - Характеристика основных показателей кислотно-основного состояния

Обозначение показателя единица измерения	Характеристика	Диапазон нормальных значений
pH	Показатель активной реакции плазмы комплексно характеризующий кислотно-основное состояние	7,35-7,45
pCO ₂ , мм рт. ст.	Парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови Показатель отражает функциональное состояние дыхательной системы, его повышение указывает на наличие респираторного (дыхательного) ацидоза, снижение — признак респираторного алкалоза. Для венозной крови нормальные значения выше на 5-6 мм рт. ст.	35-45
pO ₂ , мм рт. ст.	Парциальное давление кислорода в артериальной крови отражает функциональное состояние дыхательной системы	80-100
AB, ммоль/л	Истинный бикарбонат, характеризует концентрацию бикарбонатных ионов (HCO_3) наиболее подвижный и наглядный показатель кислотно-основного состояния	20-25
SB, ммоль л	Стандартный бикарбонит концентрация бикарбонатных ионов намеренная в стандартных условиях (при pCO ₂ = 40 мм рт. ст., t = 37° С и полном насыщении крови кислородом и водяными парами)	25-28
BB, ммоль/л	Сумма оснований всех буферных систем крови (щелочных компонентов бикарбонатной, фосфатной, белковой и гемоглобиновой систем)	40-60

		Окончание табл. 2
BE, ммоль/л	Сдвиг буферных оснований — показатель избытка или недостатка буферных мощностей по сравнению с нормальными для данного больного. Это сумма всех основных компонентов буферных систем крови, приведенной к стандартным условиям. Она показывает, какое количество ммоль сильного основания следует добавить (или условно удалить) для достижения pH = 7,4 при pCO ₂ = 40 мм рт. ст. и t = 37°C	от -2 до +2

Капиллярную кровь получают, пунктируя скарификатором мягкие ткани мочки уха или подушечку одного из пальцев кистей верхних конечностей. С целью артериализации крови перед забором мочку уха или палец кисти энергично массируют в течение 5 минут. Однако при интерпретации результатов, полученных в ходе исследования такой крови, следует учитывать, что при выраженных нарушениях газообмена и гемодинамики эти показатели лишь приблизительно отражают реальную ситуацию. При оценке кислотно-основного состояния используется эквивалентный микрометод Аструпа с интерполяционным расчетом pCO₂ и методы с прямым окислением CO₂. Микрометод Аструпа основан на наличии физической взаимосвязи между компонентами, регулирующими равновесие кислот и оснований в организме. При использовании этого метода в крови непосредственно определяют pH и pCO₂, а остальные показатели рассчитывают по номограмме Сиггаарда-Андерсена (1960).

Современные микроанализаторы определяют все показатели кислотно-основного состояния крови в автоматическом режиме. Для оценки кислотно-основного состояния наиболее информативны pH крови, парциальное давление углекислого газа (pCO₂), уровень стандартного бикарбоната (SB) и сдвиг буферных оснований (BE). Изменения, типичные для различных видов нарушения кислотно-основного состояния приведены в табл. 2. Следует подчеркнуть, что pH крови изменяется только при выраженном нарушении кислотно-основного состояния, когда компенсаторные возможности химических и физиологических буферных систем крови оказываются несостоятельными. Умеренные нарушения этого состояния протекают бессимптомно. Например, большое ацидотическое дыхание Куссмауля развивается при снижении pH до 7,2. Поэтому диагностика умеренных нарушений кислотно-основного состояния базируется, главным образом, на основании результатов исследования газового состава крови, уровней бикарбонатов (AB, SB, BB) и сдвига BE.

Таблица 2. - Возможные нарушения кислотно-основного состояния

Показатель (норма)	Метаболический ацидоз	Метаболический алкалоз	Респираторный ацидоз	Респираторный алкалоз
pH крови (7,35-7,45)	Снижено или в норме	Повышено или в норме	Снижено или в норме	Повышено или в норме
Парциальное давление CO ₂ (35-45 мм рт. ст.)	Снижено или в норме	Повышено или в норме	Повышено	Снижено
Стандартный бикарбонат, SB (25-28 ммоль/л)	Снижено	Повышено	Повышено или в норме	Снижено или в норме
Сдвиг буферных оснований, BE (от -2 до +2 ммоль/л)	Негативный	Позитивный	Позитивный	Негативный

В связи с тем, что нарушения кислотно-основного состояния часто носят комбинированный характер, при интерпретации показателей следует учитывать логические аксиомы, предложенные Ассоциацией кардиологов США и описывающие взаимосвязи между уровнем pCO₂, pH и изменением концентрации буферных оснований (Сумин С.А., 2005).

К интерпретации показателей кислотно-основного состояния применим афоризм Александра Попа: “Малое знание — опасная вещь”.

Содержание ионов водорода (H⁺) в плазме крови в основном определяется соотношением между парциальным давлением углекислого газа (pCO₂) и концентрацией анионов бикарбоната (HCO₃⁻). Это соотношение можно выразить следующим уравнением (KingstonDM, 1982):

$$H^+ (\text{мэкв/л}) = 24 \times (pCO_2 / HCO_3^-).$$

Изменение концентрации водородных ионов на 1 мэкв/л приводит к изменению pH на 0,01. Отношение pCO₂/HCO₃⁻ указывает на то, что содержание H⁺ - ионов в плазме крови прямо пропорционально уровню pCO₂ и обратно пропорционально концентрации HCO₃⁻. Данное соотношение лежит в основе первичных и вторичных нарушений КОС, приведённых в табл. 3; при этом биологический смысл компенсаторных процессов состоит в поддержании указанного соотношения на постоянном уровне. В случае изменения одного из компонентов соотношения лечебные мероприятия следует направить на изменение другого компонента в соответствующем направлении. Важно подчеркнуть,

что компенсаторные механизмы приводят только к ограничению сдвигов рН плазмы крови, но не предотвращают полностью их развития.

Таблица 3. Первичные и вторичные нарушения кислотно-основного состояния

Первичные нарушения	Компенсаторная реакция
Увеличение $p\text{CO}_2$ (респираторный ацидоз)	Увеличение содержания HCO_3^-
Снижение $p\text{CO}_2$ (респираторный алкалоз)	(метаболический алкалоз)
Снижение содержания HCO_3^-	Снижение содержания HCO_3^-
(метаболический ацидоз)	(метаболический ацидоз)
Увеличение содержания HCO_3^-	Снижение $p\text{CO}_2$ (респираторный алкалоз)
(метаболический алкалоз)	Увеличение $p\text{CO}_2$ (респираторный ацидоз)

Компенсаторные механизмы

Система газообмена обеспечивает компенсацию метаболических изменений (табл. 4) в форме немедленных реакции. На фоне метаболического ацидоза происходит стимуляция вентиляции лёгких, результатом чего становится уменьшение $p\text{CO}_2$, противодействующее первичному снижению содержания HCO_3^- в плазме крови. При метаболическом алкалозе подавляется лёгочная вентиляция, и увеличение $p\text{CO}_2$ будет уравнивать повышение концентрации HCO_3^- .

В процессах компенсации важна также роль почек — регулирование реабсорбции HCO_3^- в проксимальных канальцах. При дыхательном (респираторном) ацидозе усиливается реабсорбция анионов бикарбоната и увеличивается содержание HCO_3^- в плазме, что препятствует накоплению углекислоты в крови. На фоне респираторного алкалоза подавляется реабсорбция анионов бикарбоната, а снижение концентрации HCO_3^- в плазме крови выравнивает пониженное $p\text{CO}_2$. В отличие от дыхательной системы компенсаторный ответ почек не немедленный, он начинает развиваться только через 6-12 ч, достигая максимума спустя несколько суток. В этот период респираторные нарушения компенсируются лишь частично.

Правила интерпретации показателей кислотно-основного состояния

Компенсаторные реакции можно рассчитать, и, следовательно, наблюдаемый ответ можно сравнить с ожидаемым результатом. Данные уравнения можно использовать для интерпретации параметров КОС, Нормальные показатели КОС (артериальная кровь) составляют: рН 7,36-7,44; $p\text{CO}_2$ 36-44 мм рт.ст.; содержание HCO_3^- 22-25 мэкв/л (табл. 2).

Первичные метаболические расстройства

Правило 1. Первичное метаболическое нарушение возможно, если рН и $p\text{CO}_2$ изменены в одном направлении или рН изменено, а $p\text{CO}_2$ — нет, тогда первичное

расстройство является метаболическим. Алгоритм должен быть сформулирован следующим образом: если рН и рСО₂ изменены в одном направлении и рН отличается от нормы, тогда первичное расстройство является метаболическим.

Правило 2. Сопутствующие дыхательные расстройства определяют следующие уравнения.

Для метаболического ацидоза: предполагаемое рСО₂ = 1,5 (НСО₃⁻) + 8(±2).

Для метаболического алкалоза: предполагаемое рСО₂ = 0,7 (НСО₃⁻) + 20(±1,5).

Это означает, что если рСО₂ больше ожидаемого значения, то состояние обусловлено респираторным ацидозом, а если меньше, то дыхательным алкалозом. К сожалению, предполагаемая избыточная стимуляция дыхания при метаболическом ацидозе, равно как и угнетение дыхания при метаболическом алкалозе, часто бывает непостоянной. В подобных случаях можно использовать несколько уравнений (представленных здесь), определяющих зависимость между рСО₂ и НСО₃⁻ при метаболическом алкалозе (Javaheri S. et al., 1987). Одно из них наиболее приемлемо, по крайней мере, при содержании в плазме крови НСО₃⁻ 40 мэкв/л.

Первичные респираторные расстройства

Правило 3. Первичные дыхательные нарушения развиваются при изменениях рН и рСО₂ в противоположных направлениях.

Правило 4. Соотношение между изменением рСО₂ и сдвигом рН можно использовать для выявления метаболических нарушений или неполных компенсаторных реакций ((Kingston DM, 1982).

Респираторный ацидоз

Острый некомпенсированный ацидоз — сдвиг рН на 0,008 при изменении рСО₂ на 1 мм рт.ст. Хронический некомпенсированный ацидоз — смещение рН на 0,003 при изменении рСО₂ на 1 мм рт.ст. Следовательно, можно сделать обобщение.

Таблица 3 - Изменение соотношения рН/рСО₂

Состояние более 0,008	Сопутствующий метаболический ацидоз
От 0,003 до 0,008	Субкомпенсированный респираторный ацидоз
Менее 0,003	Сопутствующий метаболический алкалоз

Респираторный алкалоз

Острый некомпенсированный алкалоз характеризуется изменением соотношения рН/рСО₂, аналогичное таковому при дыхательном ацидозе (0,008).

Хронический компенсированный алкалоз характеризуется сдвигом рН на 0,017 при изменении рСО₂ на 1 мм рт.ст. Следовательно, можно сделать обобщение.

Таблица 4 - Изменение соотношения рН/рСО₂

Состояние более 0,008	Сопутствующий метаболический алкалоз
От 0,002 до 0,008	Субкомпенсированный респираторный алкалоз
Менее 0,002	Сопутствующий метаболический ацидоз

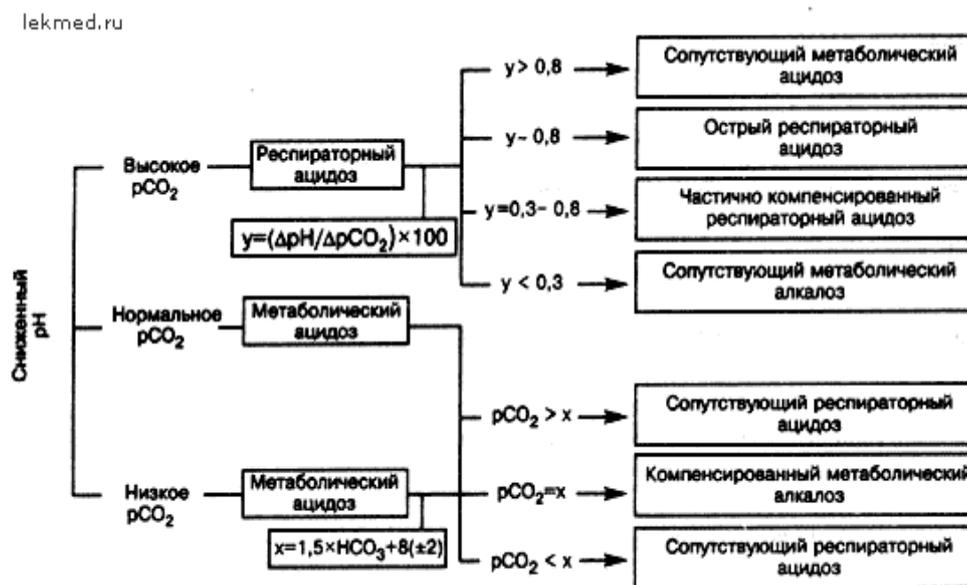


Рисунок 1 - Схема интерпретации результатов исследования газов крови при сниженном рН.

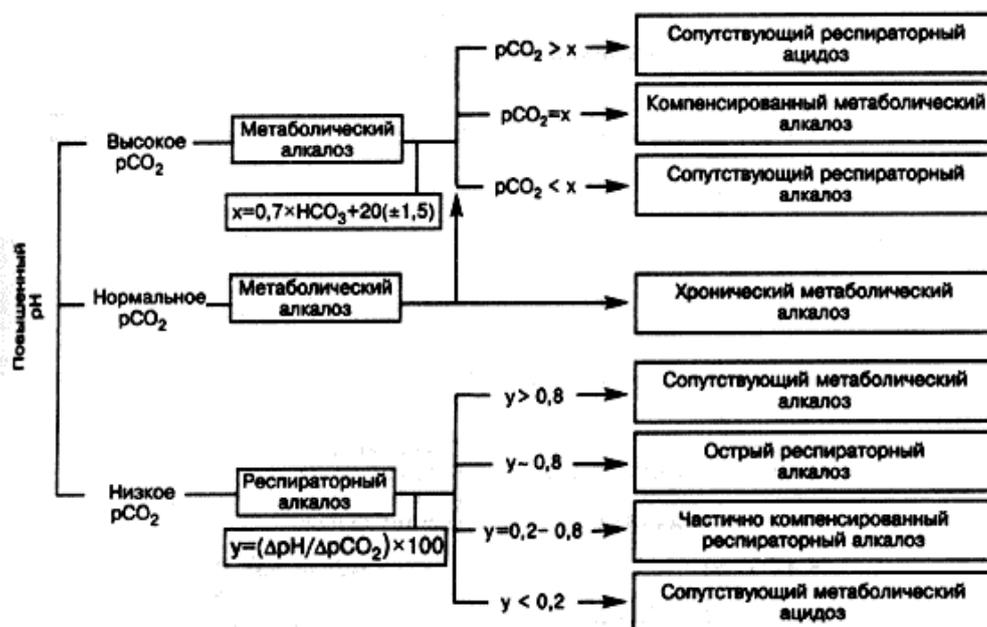


Рисунок 2 - Схема интерпретации результатов исследования газов крови при повышенном рН.

Смешанные формы респираторно-метаболических нарушений

Правило 5. Для нарушений КОС, вызванных смешанными респираторно-метаболическими расстройствами, характерны нормальные значения рН и изменённые величины рСО₂.

Правильная интерпретация результатов исследования газов крови

Сформулированные выше правила позволяют интерпретировать данные исследований газов артериальной крови у любого пациента. Для адекватного анализа необходима лишь информация об уровнях рН и рСО₂ в артериальной крови. Рис. 1 и 2 показывают, что при этом базовым показателем остаётся рН артериальной крови.

При сниженном рН:

Пониженный или нормальный уровень рСО₂ указывает на первичный метаболический ацидоз (правила 1).

Далее используют уравнение $[(pCO_2 = 1,5 (HCO_3^-) + 8 (\pm 2)]$ из правила 2, для определения сопутствующих респираторных расстройств.

Повышенное рСО₂ указывает на первичный дыхательный ацидоз (правило 3). Затем для определения степени компенсации и сопутствующих метаболических нарушений вычисляют сдвиг соотношения рН/рСО₂ (правило 4).

При повышенном рН:

Повышенный или нормальный уровень рСО₂ указывает на первичный метаболический алкалоз (правила 1).

Далее используют уравнение $[(pCO_2 = 0,7 (HCO_3^-) + 20 (\pm 1,5)]$ из правила 2 для определения сопутствующих респираторных расстройств.

Сниженное рСО₂ указывает на первичный дыхательный алкалоз (правило 3). Для определения степени компенсации и сопутствующих метаболических расстройств вычисляют изменение соотношения рН/рСО₂ (правило 4).

При нормальной величине рН:

Повышенный уровень рСО₂ указывает на смешанную форму респираторного ацидоза и метаболического алкалоза (правило 5).

Пониженный уровень рСО₂ указывает на смешанную форму дыхательного алкалоза и метаболического ацидоза (правило 5).

Нормальный уровень рСО₂ может указывать на то, что показатели КОС находятся в пределах нормы, но не исключает смешанных метаболических алкалозов/ацидозов.

В данной ситуации весьма полезно определение так называемой анионной разницы [разница между суммой измеренных катионов и анионов в плазме или сыворотке крови, определяемая по формуле: $(Na^+ + K^+ - (Cl^- + HCO_3^-))$ см. ниже].

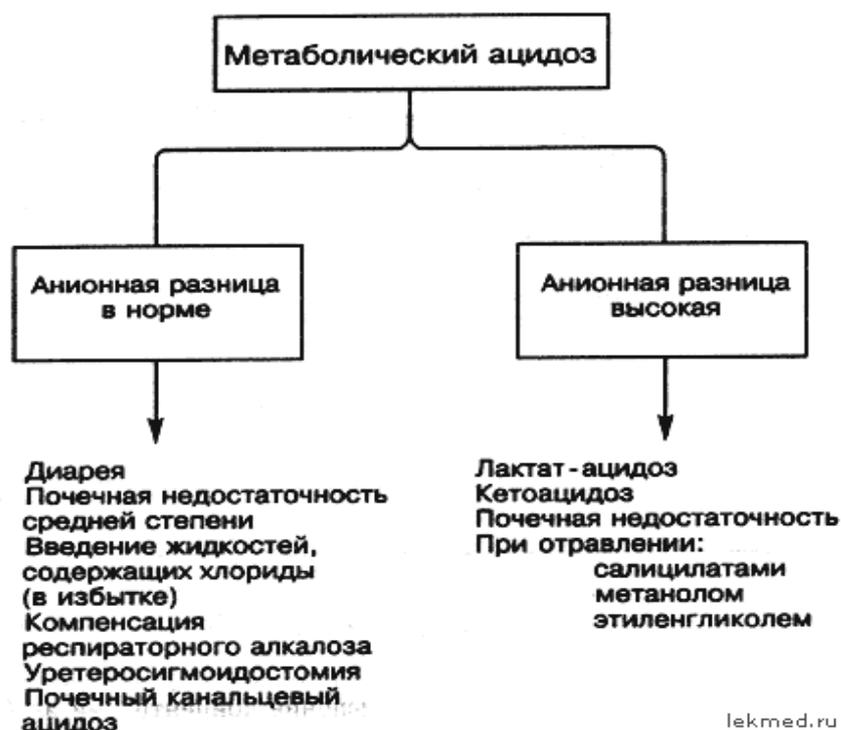


Рисунок 3 - Классификация метаболического ацидоза (на основании анионной разницы).

Метаболический ацидоз

По величине анионной разницы (АР) все случаи метаболического ацидоза в клинике можно условно разделить на две группы. Высокие значения АР указывают на ацидоз, вызванный повышением уровня органических кислот (например, молочной). Нормальная величина АР свидетельствует об ацидозе, возникшем в результате истощения бикарбонатного буфера, в частности при диарее. Классификация метаболического ацидоза, основанная на АР, представлена на рис. 3.

Анионная разница

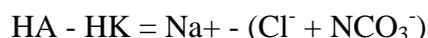
В основе внедрения показателя АР в клиническую практику лежит предположение, что для создания нейтральной среды количество отрицательно заряженных анионов и положительно заряженных катионов в плазме крови должно быть одинаковым (EmmetM, 1977). Если это предположение считать правильным, то концентрацию неизмеренных анионов и катионов можно определить, используя данные о содержании хлоридов, бикарбоната и натрия в плазме крови. Тогда разница между неизмеренным количеством анионов и катионов и будет АР. Как видно из табл. 31-3, нормальное значение АР составляет 12 мэкв/л (EmmetM., 1977). В случае отдачи H^+ ионов в количестве 1 мэкв/л связанными кислотами (например, молочной кислотой) в плазму крови содержание бикарбоната в ней снижается на 1 мэкв/л, а АР соответственно будет возрастать на аналогичную величину. При потере бикарбоната с мочой или калом компенсаторное

повышение концентрации хлоридов в плазме крови поддерживает баланс анионов, и АР не изменяется.

Таблица 5 - Анионная разница

Концентрация неизмеренных анионов (НА), мэкв/л		Концентрация неизмеренных катионов (НК), мэкв/л	
Белки	15	К*	4,5
PO4-	2	Ca2+	5
SO4-	1	Mg2+	1,5
Органические кислоты	5		
Всего	23	Всего	11

$$AP = NA - НК = 12 \text{ мэкв/л}$$



Другие факторы, влияющие на анионную разницу

Как следует из табл. 5, наибольшую часть неизмеренного пула анионов в плазме крови составляют белки, поэтому даже небольшое уменьшение концентрации альбуминов может понизить АР. К другим причинам, приводящим к сдвигу АР, относят изменение содержания парапротеинов (аномальные белки плазмы), имеющих суммарный положительный заряд, повышение количества неизмеренных катионов (К⁺, Mg²⁺ и Ca²⁺), снижение уровня натрия в плазме крови.

Гипоальбуминемия. У больных, находящихся в критических состояниях, данный фактор является главной причиной снижения АР. На долю альбуминов приходится около половины (11 мэкв/л) неизмеряемого анионного пула, равного 23 мэкв/л (OhM.S., 1977). Уменьшение содержания в плазме крови альбуминов на 50% приводит к снижению АР на 5-6 мэкв/л.

Следовательно, при снижении концентрации альбуминов наполовину АР должна быть повышена до 17-18 мэкв/л (при норме 12 мэкв/л). Данная коррекция крайне важна вследствие преобладания гипоальбуминемии у больных, находящихся в отделениях интенсивной терапии.

Гипонатриемия является другой распространённой причиной снижения АР, но механизм данного феномена до конца не изучен (Narins R.G., 1989). Наиболее часто гипонатриемия обусловлена разведением плазмы крови внеклеточной жидкостью. Другим возможным механизмом уменьшения АР представляются повышение в плазме крови неизмеренных двухвалентных катионов магния и кальция во время гипонатриемии и расход анионов хлора для поддержания нейтральности среды.

Анионная разница мочи

Данный показатель используется для определения нарушений в системе восстановления рН с участием почечных канальцев (почечного канальцевого ацидоза) у пациентов с гипероремическим (нормальная АР) метаболическим ацидозом (Battle D.C., 1983). Принцип расчёта аналогичен таковому в случае АР плазмы крови и представлен в табл. 6.

Таблица 6 - Анионная разница мочи

Общее содержание анионов = общее содержание катионов Неизмеренные анионы (НА) + Cl ⁻ = Na ⁺ + K ⁺ + не измеряемые катионы (НК) Анионная разница: НА - НК = (Na ⁺ + K ⁺) - Cl ⁻		
Анионная разница мочи	рН мочи	Диагноз
Отрицательная	< 5.5	Патологии нет
Положительная	> 5.5	Почечный канальцевый ацидоз
Отрицательная	< 5.5	Диаррея

К электролитам, обычно определяемым в моче, относят натрий, калий и хлориды. Главным неизмеряемым катионом мочи является ион аммония NH₄⁺ (ион водорода присоединяется к молекуле аммиака, образуя ион аммония). Если аммоний мочи возрастает в результате кислотной нагрузки, то АР мочи снижается и становится отрицательной. После прекращения подкисления мочи концентрация аммония мочи уменьшается и АР возрастает (становится положительной). В табл. 6 показано, каким образом с помощью величины АР мочи можно отличить истинные потери бикарбоната от вызванных почечным канальцевым ацидозом.

Смешанные формы метаболических нарушений

Смешанные формы метаболических нарушений характерны для пациентов, находящихся в отделениях интенсивной терапии. Например, у больного с диабетическим кетоацидозом может быть и гиперхлоремический ацидоз вследствие диареи или ранней почечной недостаточности. Смешанные метаболические расстройства можно выявить с

помощью определения соотношения возросшего значения АР и снижения уровня бикарбоната в плазме крови. Отношение избытка АР к бикарбонатному дефициту иначе называют “разницей разницы”.

$$\text{Избыток АР/дефицит НСО}_3^- = [(\text{АР} - 12/24 - \text{НСО}_3^-)].$$

Это соотношение определённым образом изменяется при различных метаболических расстройствах, что отображено на рис. 5.

Смешанные формы метаболического ацидоза

При поступлении в кровь органических кислот, например молочной, снижение концентрации НСО₃⁻ в плазме эквивалентно повышению АР, и величина соотношения (избыток АР/дефицит НСО₃⁻) будет приближаться к единице. В случае гиперхлоремического ацидоза это соотношение будет приближаться к нулю. При смешанной форме ацидоза (сочетание высокой АР и гиперхлоремического ацидоза) величина соотношения (избыток АР/дефицит НСО₃⁻) будет указывать на относительный вклад каждого типа нарушения КОС в развитие ацидоза. Например, значение соотношения 0,5 указывает на причастность к этому в равной мере обоих типов ацидоза.

Диабетический кетоацидоз

В результате лечения диабетического кетоацидоза изменяется соотношение избыток АР/дефицит НСО₃⁻, величину которого следует определять вместо содержания бикарбоната в плазме крови.

Анионная разница мочи

Общее содержание анионов = общее содержание катионов		
Неизмеренные анионы (НА) + Cl ⁻ = Na ⁺ + K ⁺ + неизмеренные катионы (НК)		
Анионная разница: НА - НК = (Na ⁺ + K ⁺) - Cl ⁻		
Анионная разница мочи	рН мочи	Диагноз
Отрицательная	< 5.5	Патологии нет
Положительная	> 5.5	Почечный канальцевый ацидоз
Отрицательная	< 5.5	Диарея

Рис 5. Интерпретация соотношения избыток анионной разницы/дефицит бикарбоната (дельтаАР/дельтаНСО₃⁻).

Так, например, при внутривенном введении препаратов инсулина и солевых растворов высокое значение АР начинает снижаться, но концентрация НСО₃⁻ в плазме, крови остаётся низкой из-за эффекта разведения, обусловленного инфузией. В связи с

этим определение содержания HCO_3^- в крови может ввести в заблуждение относительно адекватности проводимой терапии. Однако снижение соотношения избыток АР/дефицит HCO_3^- указывает на уменьшение первоначально высоких значений АР и удаление кетоновых тел и организма.

Смешанный ацидоз-алкалоз

В случае поступления в организм щелочных растворов при ацидозе с высокой АР снижение концентрации бикарбоната в плазме крови будет меньшим, чем уменьшение АР, а соотношение избыток АР/дефицит HCO_3^- превысит единицу. Метаболический алкалоз достаточно часто встречается у больных, находящихся в отделениях интенсивной терапии, вследствие широкого использования назогастрального отсоса и диуретиков.

Артериальная и венозная кровь

При определении содержания электролитов и бикарбоната традиционно используют пробы венозной крови, а для измерения pCO_2 и pH — артериальной. У больных, получающих лекарственные средства, обладающие сосудосуживающей активностью, а также у пациентов нестабильной гемодинамикой можно наблюдать существенные изменения электролитного и газового состава этих видов крови. Например, в норме физиологические показатели венозной крови прямо зависят от КОС тканей, в то время как артериальная кровь отражает газообмен в лёгких. Однако у больных, находящихся в критических состояниях, венозная кровь может и не отражать КОС тканей, что обусловлено действием микроциркуляторных шунтов, направляющих кровь мимо тканей с активным метаболизмом. В связи с этим при оценке показателей венозной крови следует принять во внимание состояние больного. При уменьшении сердечного выброса уровень pH и молочной кислоты в артериальной крови может быть нормальным, но в венозной крови обнаруживают выраженные признаки лактат-ацидоза. В такой ситуации необходимо периодически определять показатели венозной крови с одновременным исследованием газового состава артериальной

ГЛАВА. 3. ДАННЫЕ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Нарушения кислотно-щелочного равновесия и системы гемостаза у больных с черепно-мозговой травмой

Черепно-мозговая травма в настоящее время остается важнейшей медико-социальной проблемой вследствие сохраняющейся высокой распространенности, смертности и инвалидизации населения в наиболее активном трудоспособном возрасте (Унжаков В.В., Пошатаев К.Е., 2009). Если в первые часы и сутки причиной смерти после травмы является первичное повреждение головного мозга, то в более отдаленном периоде – возникают вторичные осложнения со стороны внутренних органов, которые протекают с развитием полиорганной недостаточности. Одним из механизмов «вторичных ударов» является лактат-ацидоз, развивающийся в критически перфузируемых тканях вследствие преобладания анаэробного метаболизма (Астраков С. В., 2008).

Травматическая болезнь головного мозга сопровождается не только структурно-функциональными изменениями в ЦНС, но и комплексом патофизиологических сдвигов, формирующихся практически во всех органах и системах организма. Причинами такой реакции организма и, следовательно, повреждений «нетравмированных» внутренних органов являются гиперкатехоламинемия, гипоксия, ацидоз, активация свободно-радикального окисления ПОЛ, ДВС-синдром (Астраков С. В., 2008; Кифус Ф.В., 2005). Высокий уровень лактата крови в первые сутки, сочетающийся с прогрессирующим увеличением уровня креатинфосфокиназы повышает риск неблагоприятного исхода заболевания (Крузе Д.А и др., 2005;).

Нами был обследован 31 пациент с острой тяжелой черепно-мозговой травмой и политравмой, находившийся на лечении в отделении нейрохирургии краевой клинической больницы в период с 2009 по 2012 год. Все больные были распределены на две группы, в первую группу входили пациенты (n=18) с диагнозом черепно-мозговая травма тяжелой степени, во вторую пациенты (n=13) с диагнозом политравма (сочетанная ЧМТ). Сочетанную черепно-мозговую травму характеризовали более тяжелое клиническое течение и развитие критических состояний. У 2 из 13 пациентов был диагностирован травматический шок. В исследование включались больные с диагностированным метаболическим ацидозом различной степени тяжести. Все больные получали комплексную интенсивную терапию с использованием общих и специфических компонентов. У всех больных наблюдался летальный исход вследствие отека головного мозга. Группу контроля составили 10 здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу.

У больных острой тяжелой черепно-мозговой травмой и сочетанной острой ЧМТ развивается лактат-ацидоз, о чем свидетельствуют снижение рН крови, низкий уровень

карбонатов (HCO_3), стандартных бикарбонатов (SB), общих карбонатов ($t \text{ CO}_2$), отрицательные значения концентрации буферных оснований (BE) (таблица 1). Утилизация пирувата зависит от насыщения тканей кислородом, и снижение доставки кислорода к клеткам приводит к гиперпродукции молочной кислоты. Концентрация лактата крови более 4 ммоль/л даже при нормальных жизненных показателях указывает на тяжелую гипоперфузию тканей или печеночную недостаточность, и часто коррелирует с неблагоприятным исходом в периоперационном периоде (Унжаков В.В., Пошатаев К.Е., 2009).

Таблица 7 - Изменение показателей кислотно-щелочного у больных с острой и сочетанной тяжелой ЧМТ (Ме (25-й; 75-й перцентили))

Показатели КЩР	Группа контроля n=10	ЧМТ n=18		Сочетанная острая ЧМТ n=13	
		До лечения	В конце лечения	До лечения	В конце лечения
pH крови	7,375 (7,35;7,39)	7,30 (7,28;7,33)	7,26 (7,19;7,35)	7,31 (7,21;7,35) $p \leq 0,05$	7,21(7,15;7,27) $p_1 \leq 0,05$ $p \leq 0,01$
pCO ₂ мм.рт. ст.	43,85 (42,1;47,78)	47,3 (40,68;54,88)	53,55 (44,25;64,65)	46,5 (45,2;52,5)	51(49;55,7) ($p \leq 0,05$)
pO ₂ мм рт. ст.	52,6(43,38;64,95)	47,65 (38,2;54,4)	49,8 (44;52,4)	58,6(48,2;62,3)	50,1(42,8;55,7)
Глюкоза ммоль/л	5,6 (4,0;5,9)	8,3 (5,1;10,25)	5,95 (4,55;7,85)	5,6(4,96;12,3)	4,7(3,4;6,1)
Лас ммоль/л	1,0 (0,62;1,07)	4(2,53;6,3) $p \leq 0,01$	3,2(2,38;5,1) $p \leq 0,01$	2,9(1,7;6,9) $p \leq 0,01$	4,5(3,2;6,2) $p \leq 0,01$
SBC (стандартный бикарбонат) моль/л	23,8(22,38;24,58)	21,5 (19,9;23,4)	21,35 (19,6;24,9)	21,9(18;22,9) $p \leq 0,01$	17,2(15,3;20,5) $p \leq 0,01$
HCO ₃ ммоль/л	24 (22,55;24,9)	23,3 (20,5;24,2)	24,15 (21,6;27)	22,3(21,3;22,8) $p \leq 0,05$	19,8(16,7;23,3) $p \leq 0,01$
BE _{сf} ммоль/л	2,25 (0,37;2,72)	-2,5 (-4,65;-0,5)	-2,15 (-4,9;1,38)	-2,9(-6;-1,3) $p \leq 0,01$	-7,2(-12,2;-2,9) $p \leq 0,01$
BE _b ммоль/л	2,9 (1,03;3,2)	-3,1 (-5,08;-1,5) $p \leq 0,01$	-1,75 (-5,13;1,2)	-3(-8,2;-1,9) $p \leq 0,01$	-8,4(-11,4;-3,8) $p \leq 0,01$
t CO ₂ мэкв/л	32,6(29,45;35,35)	42,95 (29,05;52)	46,6 (34,3;57,58)	52,5(47,2;53,6) $p \leq 0,05$	45,9(35,4;54,4)

Примечание: p - уровень статистической значимости различий по сравнению с контролем; p₁ - уровень статистической значимости различий в исследуемой группе до лечения и в конце лечения

Анализ показателей системы гемостаза у данной категории больных свидетельствует о развитии ДВС-синдрома на фоне метаболического ацидоза. Были выявлены основные лабораторные маркеры ДВС-синдрома, в виде повышения концентрации D-димеров, снижения количества тромбоцитов, удлинения МНО, резкое падение ПИ, более выраженные у пациентов с сочетанной тяжелой ЧМТ (таблица 2).

Таблица 8 - Показатели гемокоагуляции у больных с острой и сочетанной тяжелой ЧМТ (Ме (25-й; 75-й перцентили))

Показатели коагулограммы	Группа контроля n=10	ЧМТ n=18		Сочетанная острая ЧМТ n=13	
		До лечения	В конце лечения	До лечения	В конце лечения
Фибриноген г/л	344,5 (312,75;362,5)	260 (149;364)	435 (343;539) $p_1 \leq 0,05$	306(201;568)	503(392;682) $p \leq 0,05$
ПВ секунды	13,3 (13,2;13,9)	14,75 (13,56;17,65) $p \leq 0,05$	15,25 (14,13;19) $p \leq 0,05$	16(15,3;17,8) $p \leq 0,01$	19,7 (15,8;23,3) $p \leq 0,01$
АЧТВ секунды	31,9 (29,65;34,13)	31,9 (27,9;36,3)	32,1 (28,7;37,3)	30,1 (23,9;35,5)	36,4(32;58,5) $p_1 \leq 0,05$ $p \leq 0,05$
ТВ секунды	13,2(12;14,23)	15,65 (13;16,38)	14 (10,6;16,3)	15,8 (10,9;19,8)	17,9 (10,7;18,5)
МНО	1,05(1;1,1)	1,15 (1,08;1,25) $p \leq 0,05$	1,28 (1,13;1,49) $p \leq 0,05$	1,26 (1,18;1,34)	1,67(1,32;2,14) $p_1 \leq 0,01$ $p_2 \leq 0,05$
ПИ %	93 (85,25;95,25)	77 (62,73;89) $p \leq 0,05$	65 (51,5;84,5) $p \leq 0,05$	68(60;76) $p \leq 0,01$	46(41;67) $p \leq 0,01$ $p_1 \leq 0,05$
D- димеры	0,5(0,04;1)	4 (2,85;4,26) $p \leq 0,01$	4(3;4,98) $p \leq 0,01$	4,25(4;6,27) $p \leq 0,01$	6,2(4;7,06) $p \leq 0,01$ $p_1 \leq 0,01$ $p_2 \leq 0,05$
Количество тромбоцитов	411(345;456)	222 (177;262) $p \leq 0,01$	168 (82;222) $p \leq 0,01$	202(183;242) $p \leq 0,01$	116(98;221) $p \leq 0,01$

Примечание: p - уровень статистической значимости различий по сравнению с контролем; p_1 - уровень статистической значимости различий в исследуемой группе до лечения и в конце лечения, p_2 -уровень статистической значимости различий между исследуемыми группами

Для выявления взаимосвязей между степенью метаболического ацидоза и сдвигами системы гемостаза проведен корреляционный анализ. При поступлении у пациентов с острой тяжелой ЧМТ выявлена статистически значимая обратная корреляция между количеством тромбоцитов и pO_2 . На фоне прогрессирования метаболических расстройств определялись значимые прямые корреляции между стандартными карбонатами SBC, концентрацией буферных оснований BE, тотальными карбонатами tCO_2 и протромбиновым индексом (ПИ), тотальными карбонатами tCO_2 и Δ D-димерами. А также значимые обратные корреляции между тотальными карбонатами tCO_2 и МНО, протромбиновым временем ПВ, количеством тромбоцитов. На фоне проводимой терапии характер взаимосвязей не изменился (таблица 9, 10).

Таблица 9 - Корреляция показателей гемокоагуляции и кислотно-основного равновесия у больных с острой тяжелой ЧМТ (r_s)

Изучаемый показатель	рН крови		pCO ₂		SBC		Bef	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ΔМНО	-0,043	-0,018	-0,241	-0,296	-0,176	-0,364	-0,165	-0,414
ΔПВ	0,042	-0,043	-0,238	-0,242	-0,085	-0,357	-0,099	-0,414
ΔПИ	-0,019	0,22	0,203	0,162	0,091	0,521	0,101	0,511

Примечание: *- зависимость между показателем КЩР крови и показателями гемокоагуляции, r_s - непараметрический коэффициент корреляции Спирмена.

Таблица 10 - Корреляция показателей гемокоагуляции и pCO₂, tCO₂, HCO₃ у больных с острой тяжелой ЧМТ (r_s)

Изучаемый показатель	Лактат		pO ₂		tCO ₂		HCO ₃	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ΔМНО	-0,151	0,004	0,087	0,11	-0,537	-0,521	-0,193	-0,41
ΔПВ	-0,15	-0,245	0,1	0,061	-0,525	-0,421	-0,079	-0,377
ΔПИ	0,143	0,144	-0,118	0,029	0,571	0,399	0,094	0,425
Δ D-димеры	-0,114	-0,18	-0,018	-0,347	0,449	0,428	0,096	-0,062
ΔТромбоциты	0,126	-0,136	-0,434	0,285	-0,597	-0,37	0,023	-0,218

Примечание: *- зависимость между показателем КЩР крови и показателями гемокоагуляции, r_s - непараметрический коэффициент корреляции Спирмена

При поступлении у пациентов острой тяжелой сочетанной ЧМТ (политравма) выявлены прямые умеренные корреляционные связи между концентрацией фибриногена и показателями КЩР: рН крови, стандартными карбонатами, концентрацией буферных оснований, тотальными карбонатами tCO₂, карбонатами, парциальным давлением кислорода pO₂, обратные взаимосвязи между рН крови, концентрацией буферных оснований и АЧТВ, а также отрицательные умеренные взаимосвязи между тотальными карбонатами tCO₂ и АЧТВ, МНО, ПВ, между стандартными карбонатами SBC, рН крови, концентрацией буферных оснований и ПВ (таблица 20, 21). На этом фоне определялись прямые корреляции умеренной силы между тотальными карбонатами tCO₂, концентрацией карбонатов HCO₃ и протромбиновым индексом, при этом закономерно отмечена обратная связь с ПВ. У больных сочетанной ЧМТ была выявлена сильная отрицательная корреляционная связь между концентрацией фибриногена и уровнем лактата крови (-0,769), умеренной силы между концентрацией фибриногена и парциальным давлением углекислого газа, а также прямая корреляционная связь между

уровнем лактата и протромбиновым и тромбиновым временем.

На фоне проводимого лечения явления метаболического ацидоза нарастали, сохранялась прямая корреляционная связь между концентрацией тромбоцитов, протромбиновым индексом и рН крови., между ПВ, ТВ и концентрацией лактата крови, парциальным давлением кислорода pO_2 . Также сохранялась обратная корреляционная связь между концентрацией фибриногена и парциальным давлением pCO_2 , умеренная прямая корреляционная связь между концентрацией карбонатов HCO_3 , стандартными карбонатами SBC, концентрацией буферных оснований BE и протромбиновым индексом (таблица 11, 12).

Таблица 11 - Корреляция показателей гемокоагуляции и КОС у больных с сочетанной ЧМТ (r_s)

Изучаемый показатель	рН крови		pCO_2		SBC		BE	
	До лечения	После лечения						
ΔФибриноген	0,533	-0,027	-0,637	-0,516	0,609	0,251	0,545	0,181
ΔАЧТВ	-0,385	-0,055	0,121	0,253	-0,356	0,257	-0,457	0,17
ΔПВ	-0,511	0,198	0,368	0,016	-0,567	0,257	-0,68	0,023
ΔПИ	0,093	0,43	0,044	0,339	0,18	0,522	0,359	0,581
ΔТромбоциты	-0,152	0,434	0,158	-0,049	-0,099	0,328	-0,069	0,363

Примечание: *- зависимость между показателем КЩР крови и показателями гемокоагуляции, r_s - непараметрический коэффициент корреляции Спирмена.

Таблица 12 - Корреляция показателей гемокоагуляции и pCO_2 , tCO_2 , HCO_3 у больных с сочетанной ЧМТ (r_s)

Изучаемый показатель	Лактат		pO_2		tCO_2		HCO_3	
	До лечения	После лечения						
ΔФибриноген	-0,769	0,088	0,592	0,249	0,499	0,088	0,571	0,379
ΔАЧТВ	0,321	-0,275	-0,185	0,188	-0,49	0,159	-0,357	0,297
ΔМНО	-0,113	0,209	0,12	-0,048	-0,482	0,198	-0,31	0,033
ΔПВ	0,415	0,505	-0,287	-0,424	-0,696	0,231	-0,456	0,297
ΔТВ	-0,228	0,379	0,18	-0,405	0,067	-0,06	0,055	-0,253
ΔПИ	-0,114	0,032	-0,048	-0,082	0,581	0,287	0,39	0,4
ΔТромбоциты	0,31	0,077	-0,495	-0,304	0,088	0,247	0,136	0,214

Примечание: *- зависимость между показателем КОС крови и показателями гемокоагуляции, r_s - непараметрический коэффициент корреляции Спирмена

Таким образом, у больных с черепно-мозговой травмой и сахарным диабетом 1 и 2 типов отмечаются признаки метаболического ацидоза, характеризующиеся снижением рН крови до 7,21, низким уровнем карбонатов (HCO_3), стандартных бикарбонатов (SB), общих карбонатов (tCO_2), и отрицательным значением концентрации буферных оснований (BE). У таких больных усиливается постоянное внутрисосудистое свёртывание крови, снижается число тромбоцитов, сокращается АЧТВ, удлиняется протромбиновое время (МНО) повышается концентрация РФМК и D – димеров. Выявленные прямые и обратные корреляционные связи умеренной и сильной степени между показателями кислотно-щелочного равновесия и системы гемостаза свидетельствуют о том, что сдвиг метаболический ацидоз является фактором риска в развитии ДВС-синдрома, сопровождаемого полиорганной недостаточностью

Выявленные зависимости между показателями кислотно-щелочного равновесия, такими как рН крови, уровень лактата, дефицит буферных систем и параметрами системы гемостаза отражают потенциальные механизмы прогрессирования ДВС-синдрома при ацидозе. Нарушение доставки кислорода к тканям, приводящее к повреждению метаболизма пирувата, сопровождается накоплением лактата, увеличением дефицита оснований и снижением системного рН. Эти параметры играют прогностическую роль в развитии такого грозного осложнения, как ДВС-синдром и, в конечном счете, уровня смертности больных (Унжаков В.В., Пошатаев К.Е, 2009).

3.2. Роль метаболического ацидоза в развитии сдвигов в системе гемостаза и полиорганной недостаточности у больных с сахарным диабетом

Метаболический ацидоз лежит в основе патогенеза таких заболеваний, как сахарный диабет, гипертоническая болезнь, заболевания почек, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, атеросклероз и др. Накопление молочной кислоты, известной в качестве крупного донора протонов, изменяет гемостатические и реологические свойства крови, усиливает гипоксию тканей, уменьшает функцию энергообразования и сопровождается развитием диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

По данным ряда авторов применение бигуанидов (антидиабетические средства), особенно фенформина и метформина способствует развитию лактат-ацидоза, особенно у пациентов с нарушением функции печени и почек. Описаны случаи развития метаболического ацидоза и коагулопатии потребления при отравлении фенформином, что может быть связано с усилением процессов анаэробного гликолиза в стенке кишечника. В тоже время лактат-ацидоз при сахарном диабете 2 типа связан не столько с накоплением

метформина, сколько с течением основного заболевания. Однако вопросы оценки состояния системы гемостаза при метаболическом ацидозе у больных сахарным диабетом недостаточно изучены и представляют практический интерес для определения необходимости и разработки методов лечения.

Нами также было проведено клиническое исследование 28 пациентов, которые находились на стационарном лечении в эндокринологическом отделении Краевой клинической больницы г. Читы, за период с 2009 по 2011 год. Все пациенты исследуемой группы имели нарушения кислотно-основного равновесия в виде метаболического ацидоза различной степени тяжести. В качестве контроля проанализировано 10 историй болезней больных с сахарным диабетом без признаков метаболического ацидоза.

В ходе исследования оценивались параметры кислотно-щелочного равновесия (КЩР) и водно-электролитного баланса (на анализаторе газов и электролитов -RapidPoint 400): рН крови, pCO_2 , tCO_2 , pO_2 , ВЕ, SBC, HCO_3 , электролиты K^+ , Na^+ , Ca^{2+} и показатели системы гемостаза (автоматический анализатора гемостаза «STA compact».): концентрация фибриногена, тромбиновое время (ТВ), протромбиновое время (ПВ), протромбиновый индекс (ПИ), МНО, АЧТВ, D-димеры, количество тромбоцитов. Учитывались данные электрокардиографии, биохимические показатели крови (билирубин, креатинин, мочевины, АЛТ, АСТ), и результаты патологоанатомического вскрытия.

При поступлении в стационар в исследуемой группе изначально были выявлены нарушения КЩР: сдвиг рН крови от 7,3 и ниже, низкий уровень карбонатов (HCO_3) в 1,56 раза по сравнению с контролем ($p \leq 0,05$), низкий уровень стандартных бикарбонатов (SB) в 1,52 раза ниже контрольной группы, общих карбонатов ($t CO_2$) в 1,92 раза. В сравнении с группой контроля наблюдались отрицательные значения концентрации буферных оснований -7,05(-16,9;-1,45), что указывает на их дефицит и подтверждает развитие метаболического ацидоза, причем их значения соответствуют средней степени тяжести с тенденцией к тяжелой (таблица 6). По данным коагулограммы наряду с изменениями кислотно-основного равновесия отмечалось нарастание концентрации D-димеров в 2,43 раза по сравнению с контрольной группой ($p \leq 0,05$), удлинение тромбинового времени в 1,2 раза ($p \leq 0,05$). На фоне проведенной терапии у пациентов исследуемой группы продолжал снижаться уровень рН крови с 7,3 до 7,28 (7,17; 7,32) оставались ниже нормы уровень стандартных бикарбонатов 18,7 моль/л (15,93;24), концентрация бикарбонатов 20,65 ммоль/л (15,7;24,52), сохранялся дефицит буферных оснований -6,4 моль/л (-10,35; -2,67).

Подобная тенденция свидетельствует о тяжести состояния больных. На фоне

нарушений КОС нарастали сдвиги гемокоагуляции (таблица 7) в сторону гипокоагуляции, о чем свидетельствовало повышение концентрации D-димеров на 54,4% ($p \leq 0,05$) по сравнению с группой контроля. В исследуемой группе произошло снижение количества тромбоцитов на 48,45 % ($p \leq 0,01$). Это, вероятно, связано с уменьшением ζ -потенциала тромбоцитов, так как избыток протонов при ацидозе понижает степень диссоциации карбоксильных групп остатков сиаловых кислот и уменьшает величину электростатического заряда клеток, способствуя неспецифическому взаимодействию и склеиванию кровяных пластинок. Отмечено также удлинение АЧТВ на 23,9% ($p \leq 0,05$) и нарастание МНО на 12,3% ($p \leq 0,05$) в исследуемой группе по сравнению с данными при поступлении больного в стационар и в конце его лечения.

Выявленные нами изменения в виде тромбоцитопении, повышения уровня маркеров тромбинемии (D-димеров) свидетельствуют о развитии гипокоагуляционной стадии ДВС-синдрома у исследуемой группы больных.

Таблица 13 - Изменение показателей кислотно-основного состояния у больных сахарным диабетом в период стационарного лечения. (Ме (25-й; 75-й перцентили))

Показатель КОС	До лечения		После лечения	
	контроль n=10	исследуемая группа n=18	контроль n=10	исследуемая группа n=18
pH крови	7,408(7,37;7,43)	7,308 (7,13;7,38) $p \leq 0,05$	7,391 (7,35;7,43)	7,28 (7,165; 7,32) $p \leq 0,05$
pCO ₂ мм. рт. ст.	38,8 (32,98;53,4)	36,55 (23,22;45,25) $P_1 \leq 0,05$	40 (37,3;47,08)	43,25 (37,67;50,65)
t CO ₂ мэкв/л	54,75 (49,1;69,25)	28,75 (20,63;41,37) $p \leq 0,05$	54,7 (38,73;61,1)	37,5 (26,96;48,82) $p \leq 0,05$
pO ₂ мм рт. ст.	39,3 (26,75;54,2)	51,5 (38,95;62,95)	41,4 (36,68;53,5)	50(43,63;60,32)
Na моль/л	127,5 (126;132,8)	139 (131,5;145,75)	133,5 (129;150,3)	144,5 (139;159,75)
K моль/л	3,55 (2,85;3,93)	3,95(3,25;5,07) $P \leq 0,05$	3,35 (3,13;4,15)	3,8 (3,25;4,67)
Ca моль/л	1,8 (0,97;1,14)	1,13 (0,93; 1,24)	1,11 (1,03;1,16)	1,105 (1,03;1,19)
Лас моль/л	3,05 (1,78;3,68)	3,05(2,17;4,4)	2,4(1,9;3,33)	3,45(2,25;5,85)
SBC (стандартный бикарбонат) моль/л	24,5 (22,3;29,2)	16,1 (11,13; 21,22) $p \leq 0,05$	25,4 (22,65;31,48)	18,7 (15,93;24) $p \leq 0,05$
HCO ₃ ммоль/л	28,1 (21,95;33,18)	17,9 (10,2;25,55) $P \leq 0,05$	26,6 (23,15;33,4)	20,65 (15,7;24,52) $p \leq 0,05$

Окончание табл. 13				
BEesf моль/л	1,8(-2,1;7,63)	-7,05 (-16,9;-1,45) p ≤ 0,05	2,15(-1,45;8,03)	-6,4 (-10,35;-2,67) p ≤ 0,05
BEb моль/л	1,35 (-2,48;5,8)	-10,45 (-17,3;-2,75) P ≤ 0,05	0,85 (-2,2;7,53)	-6,95 (-10,2;-3) p ≤ 0,05

Примечание: p - уровень статистической значимости различий по сравнению с контролем; p₁ - уровень статистической значимости различий в исследуемой группе до лечения и в конце лечения

Таблица 14 - Показатели гемокоагуляции у больных сахарным диабетом в период стационарного лечения (Me (25-й; 75-й перцентили))

Показатели коагулограммы	До лечения		В конце лечения	
	Контроль n=10	Исследуемая группа n=18	Контроль n=10	Исследуемая группа n=18
Фибриноген г/л	252 (117,5;418)	356 (293;456)	377 (170,5;504)	403 (263;606)
ПВ секунды	15,6 (13,83;17,2)	15,3 (13,98;17,48)	18,55 (14,03;47,5)	16,2 (15,18;25,48)
АЧТВ секунды	29,4 (25,9;34,4)	27,65 (24,48;30,95)	42,85 (34,38;48,45)	36,35 (29,78;66,35) p ₁ ≤ 0,05
ТВ секунды	14,7 (12,63;15,43)	17,65 (15,55;19,45) p ≤ 0,05	18,85 (14,1;20,8)	16,2 (12,88;23,75)
МНО	1,12 (1,09;1,36)	1,13 (1,09;1,34)	1,32 (1,1;1,77)	1,29 (1,2;1,98)
ПИ %	63,5 (37,5;83,5)	72,5 (57;88,01)	80,5 (42,25;86,5)	58 (34,5;72)
D- димеры	1,35(1,3;2,78)	3,29(2,01;7,09) p ≤ 0,05	2(1,33;3,22)	4,3(3,08;7,35) p ≤ 0,05
Тромбоциты	223(162;247)	227(189;315)	145(86;250)	117(77;153) p ₂ ≤ 0,01

Примечание: p - уровень статистической значимости различий по сравнению с контролем; p₁ - уровень статистической значимости различий в исследуемой группе до лечения и в конце лечения (p ≤ 0,05) ; p₂ уровень статистической значимости различий в исследуемой группе до лечения и в конце лечения (p ≤ 0,01).

При сравнении биохимических показателей обеих групп на момент поступления выявлено повышение среднего уровня показателей креатинина и мочевины в исследуемой группе. Уровень креатинина в контрольной группе составил 58 мкмоль/л, а в исследуемой группе - 136,8 мкмоль/л (норма 55-110 мкмоль/л), мочевины - 8,6 ммоль/л и 13,9 ммоль/л соответственно (p ≤ 0,05) (таблица 14).

Больные обеих групп получали стандартную терапию. Инфузионная терапия включала введение изотонического раствора натрия хлорида с констрикалом, раствора Рингера с пентоксифилином, глюкоза 5%, витамины группы В, витамин С, для коррекции электролитных нарушений применялись растворы дисоль и квартосоль, у 5 пациентов

использовалась гепаринотерапия. Для коррекции ацидоза применяли раствор натрия гидрокарбоната 4%-100мл. Многие применяемые препараты обладают определенной кислотностью, например контрикал и гепарин (рН 5,0-6,88), глюкоза 5% и тиамин гидрохлорид (рН 2,5-5,0), введение данных лекарственных средств с выраженной закисляющей активностью способствуют развитию ацидоз и усугубляют его тяжесть.

После проведенного лечения в исследуемой группе значение креатинина незначительно снизилось до 128 мкмоль/л ($p \leq 0,05$), уровень мочевины в среднем увеличился до 19,5ммоль/л. В контрольной группе уровень мочевины также повысился и составил 19,1 ммоль/л.

При анализе данных ЭКГ выявлено, что у 95 % больных наблюдались нарушения ритма сердца. Синусовая тахикардия встречалась у 14 (50 %) пациентов, желудочковые нарушения ритма у 2 (7 %) пациентов, нарушения проведения у 4 (14 %), пароксизмальные наджелудочковые аритмии у 4 (12%) и у 4 (12%) выявлены ишемические повреждения миокарда.

Таблица 15 - Биохимические показатели у больных сахарным диабетом в период стационарного лечения (Ме (25-й; 75-й перцентили))

Биохимические показатели	До лечения		В конце лечения	
	Контроль n=10	Исследуемая группа n=18	Контроль n=10	Исследуемая группа n=18
Билирубин прямой мкм/л	7,8(5,38;45,63)	6,5(4,83;7,73)	7,96(6,03;45)	5,44 (4,85;6,4) $p \leq 0,05$
Креатинин мкмоль/л	58 (53,98;77,23)	136,8 (82,15;218,9) $p \leq 0,05$	84,5 (52,3;121)	128 (63,7;279,2) $p \leq 0,05$
Мочевина ммоль/л	8,6 (4,25;11,98)	13,9 (10,28; 7,15) $p \leq 0,05$	19,1 (9,25;25,5)	19,5 (13,4;32,1)
АЛТ	28,8 (13,5;39,53)	22 (15,75;28)	17,5 (11;44,3)	21 (15;26,25)
АСТ	38 (32;56)	32,5 (26,75;53,75)	42 (33;111)	28,5 (19;39,75)

Примечание: p - уровень статистической значимости различий по сравнению с контролем.

Таким образом, несмотря на проведенное лечение, явления метаболического ацидоза нарастали, усугублялся ДВС-синдром, на его фоне прогрессировала полиорганная недостаточность. По данным клинко-патологоанатомического эпикриза у всех больных обнаружены признаки поражения желудка и кишечника, в виде множественных мелкоточечных, очаговых кровоизлияний, слизистые и серозные оболочки ЖКТ. Эти данные соответствуют высказываниям З.С. Баркаган и др. (2008). о наличии субсиндрома

поражения желудка и кишечника, в виде образования кровоточащих эрозий и язв (так называемые шоковые или гипоксические язвы). Множественные кровоизлияния выявлены в париетальной и висцеральной плевре, эпикарде, мочевыводящих путях, капсуле почек. Также у больных исследуемой группы при вскрытии установлены признаки ДВС-синдрома в различных регионах сердечнососудистой системы в виде образования микросгустков крови и блокаде микроциркуляции в органах-мишенях (мозг, надпочечники, почки, печень, желудок и кишечник) с развитием дистрофических и деструктивных нарушений в них.

Для выявления взаимосвязи между нарушениями КЩР и сдвигами в системе гемостаза проведен корреляционный анализ (таблица 25, 26). Выявлены статистически значимые обратные корреляции между МНО и концентрацией стандартных бикарбонатов (SB) (-0,417), буферных оснований (BE)(-0,509), концентрацией гидрокарбонатов (HCO_3^-) (-0,536), концентрацией углекислого газа pCO_2 (-0,41), а также между ПВ концентрацией гидрокарбонатов (HCO_3^-) (-0,505), (SB) (-0,38), буферных оснований (BE)(-0,49), pCO_2 (-0,39), что свидетельствует о том, что при углублении ацидоза, развивается состояние гипокоагуляции. Одновременно с этим наблюдается прямая слабая связь между ТВ и общими карбонатами tCO_2 (0,38), pCO_2 (0,37), умеренная связь pO_2 (0,465) данная динамика может свидетельствовать о разнонаправленных показателях коагулограммы, что характерно для 2 стадии ДВС-синдрома. Этот факт подтверждает и наличие прямой умеренной связи между рН крови и АЧТВ (0,445). Отсутствие резкого снижения концентрации фибриногена как одного из маркеров ДВС-синдрома, вероятно, связано с хроническим течением ДВС-синдрома у данной категории больных, для которого характерно не резкое снижение уровня фибриногена.

Таблица 16 - Корреляция показателей гемокоагуляции у больных сахарным диабетом с метаболическим ацидозом и рН крови, pO_2 , уровнем стандартного бикарбоната и буферных оснований (r_s)

Изучаемый показатель	рН крови		pCO_2		SBC		Bef	
	До лечения r_s	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ΔФибриноген	0,057	-0,12	0,071	0,209	-0,09	0,062	-0,053	-0,104
ΔАЧТВ	0,445*	-0,16	0,13	-0,071	0,319	-0,149	0,214	-0,327
ΔМНО	-0,087	-0,156	-0,41*	-0,061	-0,417*	-0,054	-0,509*	-0,18
Δ ТВ	-0,37*	0,086	0,37*	-0,225	-0,08	0,058	-0,045	-0,099
Δ ПВ	-0,148	-0,002	-0,39*	0,049	-0,38*	0,067	-0,49*	0,18

ΔПИ	-0,086	0,004	0,159	0,169	0,049	0,02	0,146	0,044
Δ D-димеры	0,056	0,008	0,36	-0,013	0,052	0,028	0,11	0,151
ΔТромбоциты	-0,14	-0,344	0,063	0,275	-0,103	-0,223	-0,116	-0,117

Примечание: *- зависимость между показателем КОС крови и показателями гемокоагуляции, r_s - непараметрический коэффициент корреляции Спирмена.

Таблица 17 - Корреляция показателей гемокоагуляции у больных сахарным диабетом с метаболическим ацидозом и pCO_2 , tCO_2 , HCO_3 (r_s)

Исследуемый показатель	pO_2		tCO_2		HCO_3	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ΔФибриноген	-0,146	0,119	0,015	-0,036	-0,049	0,121
ΔАЧТВ	-0,45*	-0,189	0,1	-0,321	0,148	-0,3
ΔМНО	0,28	0,217	-0,35	-0,223	-0,536*	-0,212
ΔПВ	0,28	0,043	-0,175	-0,144	-0,505*	0,103
Δ ТВ	0,463*	-0,019	0,38*	-0,083	0,004	-0,147
ΔПИ	-0,042	-0,233	-0,018	0,248	0,195	0,13
Δ D-димеры	-0,29	0,212	0,212	-0,141	0,168	0,003
ΔТромбоциты	0,083	0,106	-0,206	-0,257	-0,135	-0,052

Примечание: *- зависимость между показателем КОС крови и показателями гемокоагуляции, r_s - непараметрический коэффициент корреляции Спирмена

Таким образом, на фоне метаболического ацидоза у больных сахарным диабетом определяются существенные изменения системы гемостаза, в виде повышения концентрации D-димеров, снижением количества тромбоцитов, удлинением АЧТВ и МНО, что свидетельствует о развитии ДВС синдрома. Выявленные статистически значимые обратные корреляции между МНО с одной стороны и концентрацией стандартных бикарбонатов (SB), буферных оснований (BE), концентрацией гидрокарбонатов (HCO_3^-), концентрацией углекислого газа pCO_2 , а также между ПВ и концентрацией гидрокарбонатов (HCO_3^-), (SB), буферных оснований (BE), pCO_2 , свидетельствуют о том, что ацидоз является фактором риска в развитии гипокоагуляции и коагулопатии потребления у данной категории больных и в определенной степени синдрома полиорганной недостаточности.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕОРЕТИЧЕСКИХ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

4.1. Систематизация и предварительная оценка полученных результатов

На данном этапе проведены клинические исследования и были изучены закономерности развития сдвигов в системе гемостаза у больных с ЧМТ и сахарным диабетом с метаболическим ацидозом.

Для определения целей и задач исследования было проанализировано более 180 литературных источников, в том числе 75 на иностранных языках по различным аспектам нарушений кислотно-основного гомеостаза. Это позволило определить основные направления работы, которые направлены на выявление механизмов и закономерностей развития ДВС-синдрома при метаболическом ацидозе у больных разного профиля. Влияние различных сдвигов рН крови на сосудисто-тромбоцитарный, гемокоагуляционный гемостаз, фибринолиз изучалось многочисленными исследователями. Благодаря этому были выявлены основные закономерности развития ДВС-синдрома при ацидозе. Однако остаются неясными закономерности в развитии ДВС-синдрома при ацидозе у больных разного профиля с нарушениями КОС, в том числе и в различных регионах сердечно-сосудистой системы. Это позволило нам определить направления исследований, сформулированные в целях и задачах.

Для решения поставленных задач были использованы унифицированные метод исследования системы гемостаза и кислотно-основного равновесия.

С практической точки зрения полученные данные позволяют расширить представления о глубине изменений в системе гемостаза, микроциркуляторном русле при метаболическом ацидозе. Ацидоз приводит к развитию ДВС-синдрома, и в то же время является следствием полиорганной недостаточности, часто является одним из звеньев танатогенеза.

Результаты исследования могут быть использованы в клинической практике, анестезиологии и реаниматологии, кардиохирургии при оценке тяжести патологических процессов, возникающих при некомпенсированном ацидозе. Знание механизмов и закономерностей возникновения структурных изменений в органах и тканях необходимо учитывать при составлении индивидуального плана лечения пациентов в критических состояниях, сопровождающихся ацидозом.

4.2. Оценка полноты решения задач и достижения поставленных целей

Достижение цели и решение задач этапа исследования позволяют сформулировать общие закономерности и патогенетические механизмы развития сдвигов в системе сосудисто-тромбоцитарного и гемокоагуляционного гемостаза, ДВС-синдрома, нарушениях структурного гомеостаза в различных органах пищеварения при метаболическом ацидозе. Выявить его роль в развитии полиорганной недостаточности у больных с ургентной патологией. У больных с черепно-мозговой травмой и сахарным диабетом 1 и 2 типов отмечаются признаки метаболического ацидоза, характеризующиеся снижением рН крови до 7,21, низким уровнем карбонатов (HCO_3), стандартных бикарбонатов (SB), общих карбонатов (tCO_2), и отрицательным значением концентрации буферных оснований (BE). У таких больных усиливается постоянное внутрисосудистое свёртывание крови, снижается число тромбоцитов, сокращается АЧТВ, удлиняется протромбиновое время (МНО) повышается концентрация РФМК и D – димеров. Выявленные прямые и обратные корреляционные связи умеренной и сильной степени между показателями кислотно-щелочного равновесия и системы гемостаза свидетельствуют о том, что сдвиг метаболический ацидоз является фактором риска в развитии ДВС-синдрома, сопровождаемого полиорганной недостаточностью.

4.3. Сопоставление и обобщение результатов анализа научно-информационных источников и экспериментальных исследований

Влияние ацидоза на морфологию внутренних органов изучалось рядом исследователей. А.К.Хорольским и соавт. (1989) было показано, что сдвиг рН от 7,4 в контроле до 6,5 в опыте приводит к деструктивно-дистрофическим изменениям селезенки, вызывает изменения стенки сосудов, отек соединительной ткани и нарушение мягкого остова внутренних органов.

S.Behmanesh, O.Kempinski (2000, 2009) изучали влияние молочнокислого ацидоза на структуру эндотелиоцитов *in vitro*. Одним из ранних признаков ишемии является увеличение концентрации лактата, которое происходит в результате интенсификации анаэробного метаболизма. Сдвиг рН среды от 7,4 до 6,8 не вызывает набухания эндотелиоцитов, а при рН ниже 6,6, 6,4 и 6,0 происходит существенный H^+ -зависимый отек и вздутие клеток.

A.J.Skowronek et al. (1995) считают, что патологические процессы в легких при сдвиге рН в кислую сторону сопровождаются появлением очагов эмфиземы и ателектаза,

которые увеличиваются с нарастанием ацидоза. Авторы приходят к выводу, что динамика и характер наблюдаемых при экспериментальном ацидозе морфологических изменений в различных органах зависят от продолжительности и степени сдвига рН в кислую сторону.

Продукты метаболизма, вызывающие ацидоз, представляют реальную опасность для организма, так как способны не только нарушать функции, но и приводят к морфологическим изменениям в различных органах (Горизонтов, 1981). По данным наших исследований экспериментальный ацидоз различной глубины (от рН 7,3 до 6,5 и продолжительности от 5 мин. до 3 часов) приводит к неспецифическим морфологическим изменениям во всех изучаемых органах и тканях (печени, почках, легких, сердце, желудочно-кишечном тракте). В кровеносном русле всех органов появляются признаки диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. В сосудистой стенке обнаруживается набухание интимы и сдувание эндотелия, разбухание фрагментация соединительнотканых элементов. Авторами установлено, что в цитозоле гепатоцитов при ацидозе появляется крупная зернистость и множество жировых вакуолей, зерна гликогена образуют комплексы, располагающиеся около митохондрий и ядерной оболочки. Выраженные изменения возникают в почке. При рН 7,2 – 7,0 в течение 5 – 30 минут развивается набухание цитоплазмы проксимальных канальцев нефроцитов, появляются зернистая дистрофия, жировые вакуоли, деструкция щеточной каемки. В отдельных участках коркового вещества наблюдаются изменения структуры сосудистого клубочка почечного тельца.

Между тем, Ю.Шутеу и соавт. (1981) отмечают, что при различных видах шока, сопровождающихся ацидозом, в системном кровообращении появляются антитела к ДНК и к другим структурам через 6 минут от начала шока. Наиболее уязвима функция тимуса, а затем и периферических иммунных образований – лимфатических узлов и селезенки. Если больному удастся выжить после критического состояния шока, то на восстановление нормальной деятельности иммунной системы потребуется более шести месяцев и даже несколько лет.

В связи с вышеизложенным, изучение влияния сдвигов кислотно-основного равновесия на гемокоагуляционный и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз представляется весьма значимым.

4.4. Оценка эффективности полученных результатов в сравнении с современным научно-техническим уровнем

Впервые описаны закономерности и выявлены корреляционные взаимоотношения у больных при метаболическом ацидозе в зависимости от глубины и продолжительности, расширены представления о механизмах развития ДВС-синдрома.

Полученные данные позволяют расширить представления о глубине изменений в различных органах и тканях и системе гемостаза, микроциркуляторном русле при метаболическом ацидозе. Ацидоз приводит и в то же время является следствием полиорганной недостаточности, а также одним из звеньев танатогенеза.

Результаты полученных результатов соответствуют российскому уровню, в определенных аспектах занимают лидирующие позиции в рассматриваемой области. Приоритетными являются выявление явления микровезикуляции эндотелиоцитов при ацидозе и его роли в развитии ДВС-синдрома, а также развития миокардиодистрофии при ацидозе в зависимости от глубины рН и продолжительности ацидоза.

Частичная обработка полученных данных эксперимента нашла отражение в следующих публикациях в российских научных журналах из списка ВАК, журналах из базы данных Scopus.

Выполнены и защищены 3 курсовые работы, 2 дипломных проекта, выпущены 3 монографии по исследуемой проблеме, подана заявка на изобретение, продолжается работа монографией «ДВС-синдром в клинике и эксперименте», опубликованы 4 учебных пособия с учетом результатов НИР.

4.5. Разработка рекомендаций по возможности использования результатов проведенных НИР в реальном секторе экономики.

Шоки различного происхождения, травмы, кровотечения, пересадки внутренних органов сопровождаются повышением уровня молочной кислоты, которая играет важную роль в развитии ДВС-синдрома. Накопление молочной кислоты, не только изменяет гемостатические свойства крови, но приводит и к морфологическим изменениям в органах и тканях. Полученные данные позволяют расширить представления о глубине изменений в различных органах и тканях и системе гемостаза, микроциркуляторном русле при метаболическом ацидозе, который приводит к развитию ДВС-синдрома.

Результаты НИР имеют не только теоретическое, но и практическое значение, так как могут быть использованы в клинической практике, анестезиологии и реаниматологии,

кардиохирургии при оценке тяжести патологических процессов, возникающих при некомпенсированном ацидозе. Знание механизмов и закономерностей возникновения структурных изменений в органах и тканях при метаболической ацидозе необходимо учитывать при составлении индивидуального плана лечения пациентов в критических состояниях, сопровождающихся ацидозом.

4.6. Разработка рекомендаций по использованию результатов НИР при создании научно-образовательных курсов.

1. Результаты НИР внедрены в научно-образовательный процесс на кафедрах Медико-биологических основ физической культуры, теоретических основ физической культуры и спорта ФБГОУ ВО Забайкальского государственного университета при преподавании дисциплин в курс лекций и практических занятий по дисциплинам «Общая патология с основами тератологии», «Частная патология», «Физиология человека» по направлению подготовки 49.03.02 «Адаптивная физическая культура»; «Физиология физических упражнений», «Спортивная медицина» по направлениям подготовки 49.03.01 «Физическая культура», 050720 «Педагогическое образование: профиль Физическая культура». В учебный процесс ФГОУ СО «Читинский медицинский колледж» по дисциплине «Основы клинической патологии», «Клиническая патология» по специальностям 0405 «Фармация», 0407 «Лабораторная диагностика».
2. Созданы 3 учебных и учебно-методических пособия «Первая помощь пострадавшим в условиях ЧС», «Медико-биологические методы исследования в физической культуре и спорте», «Возрастная анатомия, физиология и гигиена» для направлений подготовки 49.03.02 «Адаптивная физическая культура»; «Физиология физических упражнений», «Спортивная медицина»; 49.03.01. «Физическая культура», 050720 « Педагогическое образования профиль Физическая культура» направлений подготовки ФБГОУ ВО Забайкальский государственный университет.
3. Планируется разработать рекомендации для студентов ГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия специальности «Лечебное дело» по курсу «Патологическая физиология» для студентов 3 курса, «Анестезиология и реаниматология» и «Клиническая физиология» для студентов 5 курса и руководство для врачей различного профиля в рамках постдипломного образования.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Альфонсов, В.В. Механизмы развития морфологического эквивалента двс-синдрома / В.В. Альфонсов, Е.В.Альфонсова // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2010. – № 1. – С. 44-51.
2. Альфонсов, В.В. Ацидоз, гемостаз и морфология органов пищеварительной системы / В.В. Альфонсов, Е.В. Альфонсова, Н.В. Бочкарникова. – Изд-во ЗабГГПУ, 2005. – 120 с.
3. Астраков С. В. Неспецифические синдромы у больных с тяжелыми повреждениями головного мозга на нейрореанимационном этапе: автореф. – Санкт-Петербург, 2008. – 32 с.
4. Байрамов, А.А. Метаболическая коррекция состояний сердечно-сосудистой системы / А.А. Байрамов, А.А. Богданова, П.А. Солдатенков // РМЖ. – 1999. – № 6. – С. 53.
5. Балуда, В. П. Физиология системы гемостаза / В. П. Балуда, М.В. Балуда, И.И. Деянов. – Москва: Медицина, 1995. – 588 с.
6. Балуда, М.В. Гипергомоцистеинемия – атеросклероз – артериальный тромбоз – инфаркт миокарда / М.В. Балуда, И.К. Тлепшуков // Материалы 5-й национал. конф., посвящённой актуальным вопросам свёртывания крови. – Москва, 2000. – С. 34-35.
7. Баркаган, З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. – Москва: Ньюдиамед, 2001. – 292 с.
8. Баркаган, З. С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З. С. Баркаган, А. П. Момот. - Москва: Ньюдиамед, 2008. – 292 с.
9. Белозерцев, Ф. Ю. Значение нейропротекторов в лечении травматической энцефалопатии / Ф. Ю. Белозерцев. - Чита, 2004. - 81 с.
10. Бокарев И.Н. Атеротромбоз – проблема современности / И.Н. Бокарев // Тромбозы, геморрагии, ДВС-синдром. Проблемы лечения: труды 6-й Всерос. конференции. – Москва, 2001. – С. 35-38.
11. Бокарев, И.Н. Венозный тромбоэмболизм и тромбоэмболия легочной артерии / И.Н. Бокарев. – Медицинское Информационное Агентство (МИА). – 2005. – 208 с.
12. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечнососудистая хирургия. – М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2009. – 185 с.
13. Бокерия Л. А. Сравнение непосредственных результатов хирургической реваскуляризации миокарда у пожилых / Л.А. Бокерия, В.Ю. Мерзляков, И.В. Ключников и др. // Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. – 2008. – Т. 9. – № 3. – С. 41.

14. Бурд, Г.С. Дыхательная недостаточность у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения / Г.С. Бурд. - Москва, 1983. – 355 с.
15. Бутылин, Ю.П. Острая сердечнососудистая недостаточность (шок) / Ю.П. Бутылин, В.Ю. Бутылин, Д.Ю. Бутылин // Острые и неотложные состояния в практике врача. – № 3. – 2007. – 444 с.
16. Бутылин Ю.П. Интенсивная терапия неотложных состояний. Патопфизиология, клиника, лечение / Ю.П. Бутылин, В. Ю. Бутылин, Д. Ю. Бутылин. – Киев: Новый друк, 2003. – 528 с.
17. Бышевский, А.Ш. Интенсивность взаимодействия тромбин-фибриноген, липидпероксидация и толерантность к тромбину при дефиците витамина С / А.Ш. Бышевский, Е.М. Шаповалова, А.Ю. Рудзевич // Гематология и трансфузиология. - 2008. - 53. - 4. - С.41-46
18. Бышевский А.Ш. Механизмы связи гемостаза и перекисного окисления липидов / А.Ш. Бышевский, С.Л. Галян, П.Я. Шаповалов // Материалы 5-й Национал. конф., посвящённой актуальным вопросам свёртывания крови. – Москва, 2000. – С. 52-54.
19. Васюк, Ю.А. Вторичная митохондриальная дисфункция при остром коронарном синдроме / Ю.А. Васюк, К.Г. Куликов // Рац. Фарм. в Кардиологии. – 2007. – № 1. – С. 41-47
20. Владимиров, Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах / Ю.А. Владимиров // Соросов. Образ. Журнал. – 2000. – № 6 (12). – С. 13-19.
21. Воробьев, А.И. Острая массивная кровопотеря / А.И. Воробьев, В.М. Городецкий, Е.М. Шулутко. – Москва: ГЭОТАР-МЕД, 2001. – 176 с.
22. Гехт, А.Б. Лечение больных инсультом в восстановительном периоде / А.Б. Гехт // Consiliummedicum. – 2000. – № 12. – С. 56-63.
23. Горн, М.М. Водно-электролитный баланс и кислотно-основное равновесие / М.М. Горн, У.И. Хейтц, П.Л. Сверингер. – Санкт-Петербург: Невский диалект, 2000. – 325 с.
24. Городецкий, В.К. Патопфизиология углеводного обмена / В.К. Городецкий // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – № 2. – С. 25-32.
25. Грищенко, Д.А. Клиническое значение лактата в определении послеоперационной сердечной недостаточности у больных, оперированных в условиях искусственного кровообращения / Д.А. Грищенко, А.А. Фурсов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2003. – № 2. – С. 42-44.
26. Дементьева, И.И. Лабораторная диагностика и клиническая оценка нарушений гомеостаза у больных в критическом состоянии. – Москва: Медицина, 2007. – 161 с.

27. Дементьева, И.И. Мониторинг концентрации лактата и кислородного статуса для диагностики и коррекции гипоксии у больных в критическом состоянии / И.И. Дементьева // Клиническая лабораторная диагностика. – 2003. – № 3. – С. 25-32.
28. Долгих, В.Т. Активация процессов перекисного окисления липидов в постреанимационном периоде / В.Т. Долгих, М.А. Кочетов, С.И. Еремеев // Анест. и реаниматол. – 1988. – № 1. – С. 24–29.
29. Долгих, В.Т. Метаболические нарушения при критических состояниях / В.Т. Долгих, А.Н. Ларин, И.А. Пилипчук // Политравма. – 2007. – № 3. – С. 73-77.
30. Загс, И.О. Ощелачивающая терапия при сердечно-легочной реанимации – современные возможности / И.О. Загс, Т.В. Лобус, В.В. Мороз // Реаниматология и интенсивная терапия. – Москва, 1999. – № 4. – С. 34-42.
31. Зайчик А.Ш. Основы патохимии / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов. – Санкт-Петербург: ЭЛБИ, 2000. – 687 с.
32. Зубаиров, Д.М. Современные доказательства концепции непрерывного свёртывания крови в организме / Д.М. Зубаиров // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2010. – № 1. – С. 17-21.
33. Костюченко, С.С. Кислотно-щелочной баланс в интенсивной терапии / С.С. Костюченко. – Минск, 2009. – 268 с.
34. Кузник, Б. И. Состояние иммунитета и лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии при диффузном токсическом зобе / Б.И.Кузник, Ю.А. Витковский, О.В. Гвоздева // Мед. Иммунол. – 2010. – Т. 12. – N 1–2. – С. 133– 138.
35. Кузник, Б.И. Белки теплового шока, атеросклероз, ДВС-синдром и тромбоз / Б.И. Кузник, Н.Н. Цыбилов // Проблемы клинической медицины. – 2009. – № 1. – С. 110.
36. Кузник, Б.И. Иммунный ответ и ДВС-синдром / Б.И. Кузник // Тромбозы, геморрагии, ДВС-синдром. Проблемы лечения: тр. 5 Всерос. науч.-практ. конф.. – Москва, 2000. – С. 102-104.
37. Ленинджер, А. Биохимия. Молекулярные основы структуры и функции клетки / А. Ленинджер. – Москва: Мир, 1986. – 958 с.
38. Малышев, В.Д. Анестезиология-реанимация – интенсивная терапия / В.Д. Малышев. Москва, 2009. – С. 67.
39. Непряхина, О. К. Изучение динамики митохондриального ретикулума при окислительном стрессе / О. К. Непряхина. - Москва, 2009.- 121 с.
40. Огороков, А.И. Лечение болезней внутренних органов. Лечение болезней сердца и сосудов / А.И. Огороков. – Москва, 2002. – 464 с.

41. Робинсон, Дж. Р. Основы регуляции кислотно-щелочного равновесия / Дж. Р. Робинсон. – Москва: Медицина, 1969. – 72 с.
42. Ройтман, Е.В. Прогнозирование исходов критических состояний на основе мониторинга системы гемостаза и реологических свойств крови / Е.В. Ройтман, И.И. Дементьева, Ю.Б. Котов // Материалы 5-й Всерос. конф., посвящённой актуальным вопросам свёртывания крови. – Москва, 2000. – С. 143-144.
43. Роль микровезикуляции в непрерывном свертывании крови при вирусных, бактериальных и микоплазменных инфекциях / Д.М. Зубаиров, И.А. Андрушко, В.Х. Фылызов // Материалы 5-й Всерос. конф., посвящённой актуальным вопросам свёртывания крови. – Москва, 2000. – С. 76-78.
44. Рослякова, Л.В. Бигуаниды: интерес возрождается / Л.В. Рослякова, А.С. Аметов // Русский медицинский журнал. – 1998. – № 6. – С. 35.
45. Рыбинцев, В.Ю. Оценка эффективности гепаринотерапии у больных в критических состояниях / В.Ю. Рыбининцев, И.Н. Пасечник, Е.Д. Бондаренко // Вест. интенсив. терапии. – 2006. – Приложение к № 5. – С. 77.
46. Рямова К.А. Особенности дыхания митохондрий при гипоксии и ацидозе / К.А. Рямова, А.С. Розенфельд // Вестн. ЮУрГУ. – 2008. – № 19. – С. 31-35.
47. Савельев В.С. Кириенко А.И. Хирургические болезни. В 2-х томах.. Национальное руководство. – 2-е изд., испр. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 864 с.
48. Сидоренко, А.Ф. Фармакологическая коррекция коронарогенного метаболического ацидоза в экспериментальной терапии острой коронарной недостаточности / А.Ф. Сидоренко // Вестн. ВГУ. Сер. Химия, биология. - 2000. - С. 62-65.
49. Соколов, В.А. Профилактика и лечение синдрома полиорганной недостаточности у родильниц с массивной кровопотерей / В.А. Соколов, Т.А. Федорова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2006. – Т. 5. – № 6. – С. 41-48.
50. Соколов, В.А. Синдром взаимного отягощения повреждений у пострадавших с сочетанной травмой / В.А. Соколов, В.И. Картавенко, Д.А. Гараев // Вестник хирургии. – 2006. – № 3. – С. 3-9.
51. Судаков, Н.П. Митохондриальная дисфункция в механизмах атерогенеза / Н.П. Судаков, С.Б. Никифоров, Ю.М. Константинов // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2007. – № 2. – С. 119-123.
52. Тверской, А.Л. Лактат-ацидоз / А.Л. Тверской // МРЖ. Анестезиология и реаниматология. – 1981. – № 3. – С. 50-57.

53. Терещенко, И.П. Роль системы нейтрофильных гранулоцитов в формировании особенностей развития патологического процесса / И.П. Терещенко, А.П. Кашулина // Патофизиология и экспериментальная терапия. – 1993. – № 4. – С. 56-59.
54. Тимирбаев, В.Х. Принципы интраоперационной терапии массивной кровопотери в экстренной хирургии / В.Х. Тимирбаев, Е.С. Владимирова, В.В. Валетова // Здоровоохран. и мед. техника. – 2005. – № 10 (24). – С. 20-22.
55. Титов, В.Н. Иные представления об образовании кетоновых тел, кинетике β -окисления жирных кислот и патогенезе кетоацидоза / В.Н. Титов, Д.М. Лисицин // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – № 3. – С. 3-9.
56. Унжаков, В.В. Методы интенсивной терапии лактат-ацидоза у больных с острой тяжёлой черепно-мозговой травмой / В.В. Унжаков, К.Е. Пошатаев // Дальневосточный медицинский журнал. – 2009. – №1. – С. 40-41.
57. Фибринолиз и гемостаз при сахарном диабете 2-го типа / Н.А. Алексеева, Г.В. Андреев, М.А. Карабасова // Материалы 5-й Всерос. конф., посвящённой актуальным вопросам свёртывания крови. – Москва, 2000. – С. 23-24.
58. Хашин Р. Очерки по патологической биохимии / Р. Хашин, Д. Шейх. – Москва: Медицина, 1981. – 253 с.
59. Хватов, В.Б. Особенности и мониторинг трансфузионной гемокоррекции в неотложной хирургии / В.Б. Хватов, Н.В. Боровкова, В.В. Валетова // Альманах клин. медицины. – 2009. – № 20. – С. 16-20.
60. Чазов Е.И. Неотложная кардиология / [Е. И. Чазов и др.]; под ред. Е. И. Чазова. – Москва: Эксмо, 2011. – 222 с.
61. Штейнле, А.В. Патологическая физиология и современные принципы лечения тяжёлых сочетанных травм / А.В. Штейнле // Сиб. медицин. журнал. – 2009. – № 3. – С.119-127.
62. Шуркалин, Б.К. Хирургические аспекты лечения распространённого перитонита / Б.К. Шуркалин, А.П. Фаллер, В.А. Горский // Хирургия. 2007. - № 2. - С. 24-28.
63. Шутеу, Ю. Шок / Ю. Шутеу. – Бухарест: Военное издательство, 1981. – 424 с.
64. Щербак, А.В. Активация карбоксилирования как фактор коррекции нарушенного обмена веществ при сахарном диабете / А.В. Щербак, Н.Д. Дзвонкевич, М.Ф. Гулый // Укр. биох. журн. – 1981. – Т. 53. – № 1. – С. 50-53.
65. Abbasi, A.A. Metformin-induced lacticacidemia in patients with type 2 diabetes mellitus / A.A. Abbasi, R. Kasmikha, D.G. Sotingeanu// Endocr.Pract. – 2000. – N 6. – P. 442-446.
66. Acid-base balance / Edited by R. Hainsworth. – Manchester University Press, 1986. – 157 p.

67. Asphyxial shock and disseminated intravascular coagulation (DIC) in animal experiments. 2. Morphometric tests and blood coagulation studies / W. Niedner, K.D. Hofmann, D. Schmidt // *Zentralbl. Gynakol.* – 1980. – V. 102. - N 11. – P. 606-615.
68. Astrup, T. Die Thrombinwirkung eine Enzym reaktion, die unter dem Einfluss der Ionenstärke steht / T. Astrup // *J. Biochem. Ztschr.* - 1942. – P. 313.
69. Attardi, G. Role of mitochondrial DNA in human aging / G. Attardi // *Mitochondrion.* – 2001. – N 1 (1). – P. 1-11.
70. Attwell, D. The physical chemistry of acid-base balance / D. Attwell // Manchester University Press. – 1986. – 23 p.
71. Baron J.C. Blood Flow Metab / J.C. Baron, R.S.J. Frackowiak, K. Herholz. – 1989. – N 9. – P. 723-742.
72. Bellomo, R. Bench-to-bedside review: lactate and the kidney / R. Bellomo // *Crit Care.* – 2002. – N 6(4). – P. 322-326.
73. Berringer, R. Septic shock (Part 1) / R. Berringer, A.L. Harwood-Nuss // *J. Emerg. Med.* – 1985. – V. 3. - N 6. – P. 475-482.
74. Bleeker-Rovers, C.P. Hepatic steatosis and lactic acidosis caused by stavudine in an HIV-infected patient / C.P. Bleeker-Rovers, S.W. Kadir, R. van Leusen, C. Richter // *Neth. J. Med.* – 2000. – V. 57, N 5. – P. 190-193.
75. Bom, V.J. Extrinsic activation of human coagulation factors IX and X on the endothelial surface / V.J. Bom, V.W. van Hinsbergh, H.H. Reinalda-Poot // *Thromb. Haemost.* – 1991. – V. 66. – P. 283-291.
76. Boron, W. F. Na-H exchange, intracellular pH, and cell function: Current topics in membranes and transport / W. F. Boron, P. S. Aronson. – New York: Academic Press, 1986. – 122 p.
77. Boulanger, C.M. Microparticles: an introduction / C.M. Boulanger, F. Dignat-George // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2011. – V 31. – P. 2-3.
78. Campbell, C.H. The severe lactic acidosis of thiamine deficiency: acute pernicious or fulminating beriberi / C.H. Campbell // *Lancet* 1984. – 2 (8400). – P. 446-9.
79. Chandy, M.J. Effect of dichloroacetate on infarct size in a primate model of focal cerebral ischaemia / M.J. Chandy, J. Ravindra // *Neurol. India.* – 2000. – V. 48. - N 3. – P. 227-230.
80. Clinical pathology and hemostatic abnormalities in experimental African horsesickness / A.J. Skowronek, L. Lafranco, M.A. Stone-Marschat // *Vet. Pathol.* – 1995. – V. 32. - N 2. – P. 112-221.
81. Cohen, R.D., Woods, H.F. Clinical and Biochemical Aspects of Lactic Acidosis. – Blackwell. Oxford, 1976. – 125 p.

82. De Backer, D. Lactic acidosis / D. De Backer // *Intensive Care Med.* – 2003. – V. 29. – P. 699-702.
83. Dichloroacetate treatment for severe refractory metabolic acidosis during neonatal sepsis / S. Arnon, I. Litmanovits, R. Regev // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2001. – V. 20. - N 2. – P. 218-219.
84. Dietz, P.A Emergency surgery in hematologic patients / P.A. Dietz, M.S. Gold, S.J. Heneghan // *World J. Surg.* – 1996. – V. 20. - N 9. – P. 1133-1140.
85. Duell, T. Unclear lactate acidosis in a patient with heart failure under long-term diuretic therapy / T. Duell, J. Mittermuller, W. Hiddemann // *Dtsch. Med. Wochenschr.* – 2000. – V. 125. - N 41. – P. 1232-1234.
86. Dunn, R.J. Massive sulfasalazine and paracetamol ingestion causing acidosis, hyperglycemia, coagulopathy, and methemoglobinemia / R.J. Dunn // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* – 1998. – V. 36. - N 3. – P. 239-242.
87. Dzik, W.H Fibrinolysis during liver transplantation in humans: role of tissue-type plasminogen activator / W.H. Dzik, C.F. Arkin, R.L. Jenkins // *Blood.* – 1988. – V. 71. - N 4. – P. 1090-1095.
88. Dzurik, R. Hippurate participates in the correction of metabolic acidosis / R. Dzurik, V. Spustova, Z. Krivosikova // *Kidney Int.* – 2001. – V. 59, Suppl. 78. – P. 278-281.
89. Endoloxemia stimulates skeletal muscle Na K -atpase and raises blood lactate under aerobic conditions in humans / H. Bundgaard, K. Keldsen, K. Suarez Kjrabbé // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2003. – Vol. 284. – P. 1028-1034.
90. Enhanced subclinical coagulation activation during diabetic ketoacidosis / Y. Buyukasik, N.S. Ileri, I.C. Haznedaroglu et al. // *Diabetes Care.* 1998. – V. 21. - N 5. – P. 868-870.
91. Eriksson, M. Increased platelet microvesicle formation is associated with mortality in a porcine model of endotoxemia / M. Eriksson, D. Nelson, A. Nordgren // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 1998. – V. 42. - N 5. – P. 551-557.
92. Gennari, F.J. Acid-base balance in dialysis patients / F.J. Gennari // *Semin. Dial.* – 2000. – V. 13. - N 4. – P. 235-239.
93. Giffard, R. G. Acidosis reduces NMDA receptor activation, glutamate neurotoxicity and oxygen-glucose deprivation neuronal injury in cortical / R. G. Giffard, H. Monyer, C. W. Christine // *Brain Res.* 1990. - V. 506. - P. 339-342.
94. Ginsberg, M.D. The concept of the therapeutic window a synthesis of critical issues / M.D. Ginsberg // In: *New Strategies to Prevent Neural Damage from Ischemic Stroke.* – Boston. – 1994. – 34 p.

95. Gordon, E.E. Biochemical aspects of lactic acidosis / E.E. Gordon // *Am. J. Med. Sci.* – 1973. – V. 265. – P. 463-465.
96. Grosse, H. Anaesthetic problems in ex situ resection of the liver / H. Grosse, R. Pichlmayr, B. Hausen // *Anaesthesia.* – 1990. – V. 45. - N 9. – P. 726-731.
97. Grynberg A. Effectors of fatty acid oxidation reduction: promising new anti-ischaemic agents / A. Grynberg // *Curr. Pharmaceutical Design.* – 2005. – N. 1(4). – P. 489-509.
98. Hakim, A.M. Cerebral acidosis in focal ischemia / A.M. Hakim, E.A. Shoubridge // *Cerebrovasc Brain Metab. Rev.* - 1989. - N 1. - P. 115-132.
99. Hamilton, S.M. The use of blood in resuscitation of the trauma patient / S.M. Hamilton // *Can. J. Surg.* – 1993. – V. 36. - N 1. – P. 21–27.
100. Hasse, W. Lactic acidosis: a complication of spinal cord injury in multiple trauma / W. Hasse, A. Weidtmann, P. Voeltz // *Unfallchirurg.* – 2000. – V. 103. - N 6. – P. 495-498.
101. Hemodynamic variables related to outcome in septic shock // M. Varpula, M. Tallgren, K. Saukkonen // *Intensive Care Med.* – 2005. – V. 231. – P. 1066-1071.
102. Henley, W. Time - dependent changes in catecholamine turnover in spontaneously hypertensive rats exposed to hypoxia / W. Henley, L. Bellush // *Proc.Soc. Exp. Biol.Med.* - 1995. - V. 208. - N. 4. - P. 413–421.
103. Hirano, M. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes (MELAS): current concepts / M. Hirano, S. G. Pavlakis // *J. Clin Neurol.* – 1994. – V. 9. – P. 4-13.
104. Holleman, F. Metformin efficacious in poorly controlled diabetes mellitus type 2 / F. Holleman, A.M. Stades, J.B. Hoekstra // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* – 2004. – V 144. - N 40. – P. 1897-1900.
105. Houwerzijl, E.J. Severe lactic acidosis due to metformin therapy in a patient with contraindications for metformin / E.J. Houwerzijl, W.J. Snoek, M. van Haastert // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* – 2007. – V. 144. – P.1923-1926.
106. Hucabee, W.E. Laktik – acidosis / W.E. Hucabee // *Am. J. Med.* – 1961. – V. 30. – P. 833 – 839.
107. Janssen, J.A. Current role of metformin in treatment of diabetes mellitus type 2 / J.A. Janssen // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* – 2000. – V. 144. - N 40. – P. 1900-1902.
108. Karhunen, P.J. Peripheral zonal hepatic necrosis caused by accidental ingestion of methyl ethyl ketone peroxide / P.J. Karhunen, I. Ojanpera, K. Lalu // *Hum Exp Toxicol.* – 1990. – V. 9. - N 3. – P. 197 – 200.

109. Kette, F. Buffer agents do not reverse intramyocardial acidosis during cardiac resuscitation / F. Kette, M.H. Weil, M. Von Planta // *Circulation*. – 1990. – V. 81. – P. 1660-1666.
110. Kirschbaum, B. Increased anion gap after liver transplantation / B. Kirschbaum // *Am. J. Med. Sci.* – 1997. – V. 313. - N 2. – P. 107-110.
111. Kraig, R.P. Hydrogen ions kill brain at concentrations reached in ischemia / R.P. Kraig, C.K. Petito, F. Plum // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* - 1987. - N 7. - P. 379-386.
112. Kristian, T. Metabolic stages, mitochondria and calcium in hypoxic/ischemic brain damage / T. Kristian, G. Gido, B.K. Siesjo. – 2004. – N 36. – P. 221-233.
113. Kristian, T. The influence of pH on cellular calcium influx during ischemia / T. Kristian, K. Katsura, G. Gido // *Brain Res.* – 1994. – N. 641. – P.295-302.
114. Kruse, J.A. Lactate metabolism / J.A. Kruse, R.W. Carlson // *Crit. Care. Clin.* – 1987. – N. 3 (4). – P. 725-746.
115. Lascola, C.D. Astrocyte reaction in global ischemic brain injury, in: *Primer on Cerebrovascular Diseases* / C.D. Lascola, R.P. Kraig // San Diego. C.A. Academic. – 1997. – P. 114-117.
116. Lertrit, P. A new disease-related mutation for mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and strokelike episodes (MELAS), syndrome affects the ND4 subunit of the respiratory complex 1 / P. Lertrit, A. Neer, M.S. Jean-Francois // *Amer. J. Hum. Genet.* – 1992. – V. 51. – P. 457-468.
117. Lovas, K. Metformin associated lactic acidosis case reports and literature review / K. Lovas, D.J. Fadnes, A. Dale // *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* – 2000. – V. 120. - N 13. – P. 1539-1541.
118. Luft, F.C. Lactic acidosis update for critical care clinicians / F.C. Luft // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2001. – N. 12. – Suppl. 17. – P.15-19.
119. Luft, R. The development of mitochondrial medicine / R. Luft // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1994. – P. 8731-8738.
120. Machet G. Lactic acidosis and metformin implicated: why better information about risk factors / G. Machet, J.M. Coudray // *Therapie.* – 2000. – V. 55. - N 2. – P. 283-294.
121. Maitland, K. Acidosis of severe falciparum malaria: heading for a shock / K. Maitland, C.R. Newton // *Trends Parasitol.* – 2005. – V. 21 (1). – P. 11-16.
122. Martinez, M. C.Shed membrane microparticles from circulating and vascular cells in regulating vascular function / M.C. Martinez, A.Tesse // *J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2005. – V. 288. – P. 4—9.

123. Massey, J. B. Membrane and protein interactions of oxysterols / J. B. Massey // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2006. – V. 17. – P. 296-301.
124. Matsumoto, K. Amelioration of ischemic brain damage by the preischemic administration of propentofylline HWA 285 in a rat focal ischemia / K. Matsumoto, T. Sakaki, E. Kohmura // *Ž. Brain Res.* – 1996. – N. 723. – P. 228-230.
125. Megarbane, B. Fatal lactic acidosis in a patient infected by HIV and treated with stavudine and didanosine / B. Megarbane, D. Goldgran-Toledano, J.M. Guerin // *Pathol Biol. Paris.* – 2000. – V. 48. - N 5. – P. 505-507.
126. Methanol poisoning in medical intensive care unit / T.H. Trivedi, M.E. Yeolekar et al. // *J. Assoc. Physicians India.* – 2001. – V. 49. – P. 257-258.
127. Mikhail, J. The trauma triad of death: hypothermia, acidosis, and coagulopathy / J. Mikhail // *AACN Clin Issues.* – 1999. – V. 10. - N 1. – P. 85-94.
128. Mojon, D. No title available // *Ther. Umsch.* – 2001. – V. 58. - N 1. – P. 49-55.
129. Moraes, S.T. The mitochondrial trna leu (UL)R mutation in mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes (MELAS): Genetic, biochemical and morphological correlations in skeletal muscles / S.T. Moraes, E. Ricci, E. Bonilla // *Amer. J. Hum. Genet.* – 1992. – V. 50. – P. 934-939.
130. NAD(P)H oxidase Nox-4 mediates 7-ketocholesterol-induced endoplasmic reticulum stress and apoptosis in human aortic smooth muscle cells / E. Pedruzzi, C. Guichard, V. Ollivier et al. // *Mil. Cell Biol.* – 2004. – Vol. 24. – P. 10703-10717.
131. Naito, E. Effect of sodium dichloroacetate on human pyruvate metabolism / E. Naito, Y. Kuroda, K. Toshima // *Brain Dev.* – 1989. – V. 11. - N 3. – P. 195-197.
132. Nakashima, K. Effect of on pH on blood coagulation tests, plasma prothrombin times (PPT) and partial thromboplastin times / K. Nakashima, K. Uno // *Bull. Yamaguchi Med. Sch.* – 1990. – V. 17. - N 1. – P. 153-160.
133. Nuccitelli R. Intracellular ph: its measurement, regulation, and utilization in cellular functions / R. Nuccitelli, D.W. Deamer. – New York: Alan R. Liss, 1982. – 112 p.
134. Ostrowski, R.P. Effect of coenzyme Q (10) on biochemical and morphological changes in experimental ischemia in the rat brain / R.P. Ostrowski // *Brain. Res. Bull.* – 2000. – V. 53. - N 4. – P. 399-407.
135. Otsuka, M. Influences of a shiitake (*Lentinus edodes*)-fructo-oligosaccharide mixture (SK-204) on experimental pulmonary thrombosis in rats / M. Otsuka, K. Shinozuka, G. Hirata // *Yakugaku Zasshi.* – 1996. – V. 116. - N 2. – P. 169-175.
136. Pasvol, G. The treatment of complicated and severe malaria / G.Pasvol // *Br. Med. Bull.* – 2005. – V. 75-76. – P. 29-47.

137. Pavlakis, S.G. The mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes. A distinctive clinical syndrome / S.G. Pavlakis, P.C. Philips, S. Dimauro // *Ann. Neurol.* – 1984. – V. 16. – P. 481-488.
138. Pirro, M. Increased Ratio of CD317 CD42 microparticles to endothelial progenitors as a novel marker of atherosclerosis in hypercholesterolemia / M. Pirro, G. Schillaci, R. Paltriccia // *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* – 2006. – V. 26. – P. 25—30.
139. Pirro, M. Microparticles derived from endothelial progenitor cells in patients at different cardiovascular risk / M. Pirro, G. Schillaci, F. Bagaglia // *Atherosclerosis.* – 2008. – V. 197 (2). – P. 57-67.
140. Predicting life-threatening coagulopathy in the massively transfused trauma patient: hypothermia and acidoses revisited / N. Cosgriff, E.E. Moore, A. Sauaia // *J. Trauma.* – 1997. – V. 42. - N 5. – P. 857-862.
141. Regulation of interleukin-8 expression by cellular pH in human pancreatic adenocarcinoma cells / Q. Shi, X.Le, B. Wang, Q. Xiong // *J. Interferon Cytokine Res.* – 2000. - V. 20. - N 11. – P. 1023 – 1028.
142. Renal gluconeogenesis: its importance in human glucose homeostasis / J.E. Gerich, C. Meyer, H.J. Woerle // *Diabetes Care.* – 2001. – V. 24. - N 2. – P. 382-391.
143. Robergs, R.A. Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis / R.A. Robergs, F. Ghasvand, D. Parker // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2004. – V.287(3). – P.502-516.
144. Role of pump prime in the etiology and pathogenesis of cardiopulmonary bypass-associated acidosis / F.J. Liskaser, R. Bellomo, M. Hayhoe // *Anesthesiology.* – 2000. – V. 93. - N 5. – P. 1170-1173.
145. Roman-Campos, D. Current aspects of thiamine deficiency on heart function / D. Roman-Campos, J.S. Cruz // *Life Sciences* – 2014. – P. 1-5.
146. Scheinberg, P. The biological basis for the treatment of acute stroke / P. Scheinberg // *Neurology.* – 1991. – V. 41. – P. 1867-1873.
147. Severe self-poisoning with formol / M. Ferrandiere, P.F. Dequin, A. Legras, E. Hazouard, Z. Benchellal, D. Perrotin // *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* – 1998. – V. 17. - N 3. – P. 254-256.
148. Shaer, A.J. Lactic acidosis in the setting of antiretroviral therapy for the acquired immunodeficiency syndrome. A case report and review of the literature / A.J. Shaer, A. Rastegar // *Am J Nephrol.* – 2000. – V. 20. - N 4. – P. 332-338.
149. Shu, Q. Antibody response in sheep following immunization with *Streptococcus bovis* in different adjuvants / Q. Shu // *Vet. Res. Commun.* – 2001. – V. 25. - N 1. – P. 43-54.

150. Siesjo, B. K. Molecular Mechanisms of Acidosis-Mediated Damage / B.K.Siesjo, K.Katsura, T.Kristian // In: *acta Neurochir.* – 1996. – V. 66. – P. 8-14.
151. Somero, G.N. PH-temperature interactions on proteins: Principles of optimal ph and buffer system design / G.N. Somero // *Marine Biol. Letters.* – 1981. – N 2. – P. 163-178.
152. Spahn, D. R. Coagulopathy and blood component transfusion in trauma *British Journal of Anaesthesia* / D. R. Spahn, R. Rossaint // *Brit. J. Anaesth.* – V. 95. - N. 2. – P. 130-139.
153. Spinal anesthesia in MELAS syndrome: a case with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes / P.N. Hsiao, Y.J. Cheng, H.C. Tseng // *Acta Anaesthesiol. Sin.* – 2000. – V. 38.- N 2. – P. 107-110.
154. Stacpoole, P.W. Lactic acidosis / P.W. Stacpoole // *Endocrinol Metab. Clin. North Am.* – 1993. – V. 22 (2). – P. 8325-284.
155. Stanley, W.C. Metabolic therapy in the treatment of ischaemic heart disease: the pharmacology of trimctazidinc / W.C. Stanley, M. Marzilli // *Fund Clin. Pharmac.* – 2003. – V. 17 (2). – P. 133-145.
156. Stanley, W.C. Partial fatty acid oxidation inhibitors for stable angina / W.C. Stanley // *Expert Opin Investig Drugs.* – 2002. – V. 11(5). – P. 615-629.
157. Thompson, C.A. Antiretroviral combination may put pregnant women at risk of fatal lactic acidosis / C.A. Thompson // *Am. J. Health Syst. 11 Pharm.* – 2001. – V. 58. - N 4. – P. 291.
158. Tsao, C.Y. Mitochondrial respiratory-chain defects presenting as nonspecific features in children / C.Y.Tsao, J.R. Mendell, W.D. Lo // *J. Child Neurol.* – 2000. – V. 15. - N 7. – P. 445-448.
159. Warlow, C.P. A practical guide to management / C.P. Warlow, M.S.Dennis, J. van Gijn // Oxford, Blackwell Science Ltd. – 1996. – V. 6. - P. 252.
160. Zacharias, S.R. Damage control surgery / S.R. Zacharias, P. Offner, E.E. Moore, J. Burch // *AACN Clin. Issues.* – 1999. – V. 10, N 1. – P. 95-103.
161. Zwirner, P. Progressive Sensorineural Hearing Loss in Children With Mitochondrial Encephalomyopathies / P. Zwirner, E. Wilichowski // *Laryngoscope.* – 2001. – V. 111. - N 3. – P. 515-521.
162. Kingston D.M. A computerized interpretation of arterial pH and blood gas data: Do physicians need it? *Respir Care* 1982; 27:809-815.
163. Javaheri S., Kazemi H. Metabolic alkalosis and hypoventilation in humans. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:1011-1016.
164. Emmet M, Narins R.G.. Clinical use of the anion gap. *Medicine* 1977; 56:38-54.
165. Oh M.S., Carroll H.S. The anion gap. *N Engl J Med* 1977; 297:814-817.

166. Battle DC, Hizon M, Cohen E, et al. The use of the urinary anion gap in the diagnosis of hyperchloremic metabolic acidosis. *N Engl J Med* 1988; 338:594-599.
167. Griffith K.K., McKenzie M.B., Peterson W.E., Keyes J.L. Mixed venous blood-gas composition in experimentally induced acid-base disturbances. *Heart Lung* 1983; 12:581-586.