

Государственное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
**СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

**Ю.К. Подоксенов, Ю.Ю. Вечерский,
Н.В. Рязанцева**

**КЛИНИЧЕСКАЯ
ПАТОФИЗИОЛОГИЯ
КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО
СОСТОЯНИЯ**

Учебное пособие

**Томск
Сибирский государственный медицинский университет
2008**

УДК 616-092.18(075):543.852

ББК Р252я7 + Г116.3

П 444

Рецензент

Е.А. Степовая, профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава (г. Томск), д-р мед. наук, профессор.

П 444 **Подоксенов Ю.К. Вечерский Ю.Ю., Рязанцева Н.В.** Клиническая патофизиология кислотно-основного состояния: учебное пособие – Томск: Сибирский государственный медицинский университет, 2008. – 42 с.

В учебном пособии системно изложены основные положения, касающиеся патогенетически обоснованной диагностики и лечения нарушений кислотно-основного состояния. Учебное пособие включает вопросы для самоконтроля и ситуационные задачи, необходимые для приобретения навыков патофизиологического анализа реальных клинических ситуаций, сопряженных с нарушением кислотно-основного равновесия.

Предназначено для студентов лечебного, педиатрического и медико-биологического факультетов, а также может быть использовано для подготовки врачей интернов и ординаторов.

УДК 616-092.18(075):543.852

ББК Р252я7+Г116.3

Утверждено и рекомендовано к печати Центральным методическим советом ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава (протокол № 2 от 12. 03. 2008 г.)

© Ю.К. Подоксенов, Ю.Ю. Вечерский, Н.В. Рязанцева, 2008
© Сибирский государственный медицинский университет, 2008

Основные понятия и показатели кислотно-основного состояния

Кислотно-основное состояние (КОС) является одним из важнейших компонентов гомеостаза. Большая часть ферментативных, окислительно-восстановительных реакций в организме, метаболизм белков, жиров и углеводов, метаболическая активность клеток, функционирование их мембран, чувствительность рецепторов к медиаторам и др. зависят от соотношения водородных и гидроксильных ионов. Нормальная функция органов и тканей возможна, как правило, в узком диапазоне основного показателя КОС — $\text{pH} = 7,35-7,45$. При этом значения pH в клетках могут значительно варьировать — от 4,5 в предстательной железе до 8,5 в остеобластах. pH биологических жидкостей также может значительно различаться. Так, pH крови составляет $7,4 \pm 0,4$; pH спинномозговой жидкости — $7,35-7,8$; pH слюны — $6,0-7,9$; pH желудочного сока — $1,6-1,8$; pH мочи — $5,0-7,0$.

КОС зависит от ряда факторов (легочная вентиляция, функция почек, степень оксигенации, интенсивность метаболизма, состояние гемодинамики и др.), рассмотрение которых позволяет выделить два основных звена регуляции КОС — дыхательное и метаболическое. Для понимания причин развития нарушений КОС необходима регистрация метаболического показателя (концентрация ионов водорода) и дыхательного показателя (pCO_2).

Для оценки состояния КОС используют совокупность следующих показателей: pH крови, pCO_2 , АВ, СВ, ВВ, ВЕ, NBВ, АИ, pH мочи. Из всех показателей КОС только pH и pCO_2 являются лабораторно измеряемыми показателями, по которым рассчитываются иные параметры. Рассмотрим их более детально.

Показатель pH . Понятие кислоты и основания ввел в практику Бронстед в 1923 году. В соответствии с его определением кислотой является вещество, способное отдавать ион (катион) водорода H^+ (донатор иона водорода), а основанием - вещество, способное присоединить ион водорода H^+ (акцептор иона водорода). По химическим свойствам кислоты бывают сильными и слабыми в зависимости от степени их диссоциации (K_a - константа ассоциации) на катион водорода H^+ и анион кислотного остатка.

Сильная соляная кислота диссоциирует полностью и в растворе представлена свободными H^+ и Cl^- . В организме важна роль постоян-

но образующихся в процессе метаболизма слабых кислот: угольной, молочной, мочевой, пировиноградной, ортофосфорной, ацетоуксусной, β -оксимасляной кислот, свободных жирных кислот, аминокислот, кетонных тел, иона аммония. В крови водород присутствует в виде H^+ и H_3O^+ .

Вещества, диссоциация которых зависит от рН раствора, называются амфотерными электролитами или амфолитами. К амфолитам относятся белки крови, в том числе гемоглобин. В щелочной среде амфолиты ведут себя как слабые кислоты, т.е. донаторы иона водорода; в кислой среде эти вещества проявляют слабощелочные свойства, связывая ионы водорода.

Кислотность или щелочность раствора определяются концентрацией в нем свободного иона водорода. Из таблицы 1 видно, что выражать количество ионов водорода через его молярную концентрацию H^+ в растворе неудобно, так как абсолютные величины концентрации иона водорода могут изменяться на несколько порядков. Поэтому в 1909 году Соренсен предложил концентрацию водородных ионов обозначать символом рН. Тем не менее в настоящее время становится популярным возврат к оценке кислотности в виде концентрации ионов водорода в нмоль/л.

Величина рН - это десятичный логарифм концентрации ионов водорода в растворе, взятый с обратным знаком, то есть $pH = -\lg [H^+]$. Уравнение Гендерсона ($[H^+](\text{нмоль/л}) = 24 \times (pCO_2(\text{ммHg}) / HCO_3^-(\text{ммоль/л}))$) лежит в основе расчетов первичных и вторичных нарушений КОС. Из него видно, что H^+ , pCO_2 и HCO_3^- находятся в прямо пропорциональной зависимости друг от друга.

При логарифмировании уравнения Гендерсона получено уравнение Гендерсона-Гассельбальха, которое является стандартом для описания кислотно-основного равновесия:

$$pH = pKa + \lg[\text{основания}] : [\text{кислоты}], \text{ где}$$

pKa – отрицательный десятичный логарифм константы ассоциации, которая зависит от температуры и рН.

Отсюда

$$pH \text{ крови} = 6,1 + \lg[HCO_3^-] : [H_2CO_3], \text{ где } 6,1 - pKa \text{ углекислоты при } 38^\circ C \text{ и } pH=7,4.$$

Зная, что $H_2CO_3 = pCO_2 \times 0,03$, где 0,03 – константа растворимости CO_2 , получаем $pH \text{ крови} = 6,1 + \lg[HCO_3^-] : [pCO_2 \times 0,03]$

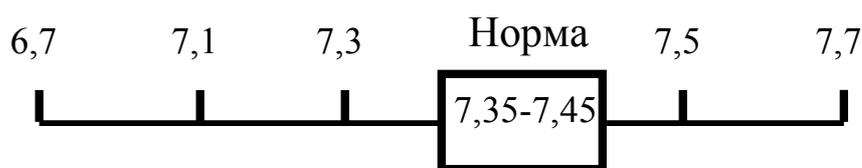


Рис. 1. Диапазон рН артериальной крови

Таблица 1

Концентрация иона водорода в разных видах записи

Моль/л			рН	Нмоль/л
Десятичная дробь	Простая дробь	Экспонента		
0,000000001	1/1000000000	10^{-9}	9	1
0,00000001	1/100000000	10^{-8}	8	10
		$10^{-7,7}$	7,7	20
		$10^{-7,6}$	7,6	25
		$10^{-7,5}$	7,5	32
		$10^{-7,4}$	7,4	40
		$10^{-7,3}$	7,3	50
		$10^{-7,2}$	7,2	63
		$10^{-7,1}$	7,1	79
0,0000001	1/10000000	10^{-7}	7	100
		$10^{-6,9}$	6,9	123
		$10^{-6,8}$	6,8	158
		$10^{-6,7}$	6,7	200
0,000001	1/1000000	10^{-6}	6	1000
0,00001	1/100000	10^{-5}	5	10000
0,001	1/1000	10^{-3}	3	1000000
0, 1	1/10	10^{-1}	1	100000000

Кислотно-основное состояние и водно-электролитный обмен объединены законами электронейтральности и изоосмолярности.

Закон электронейтральности проявляется в том, что суммарная концентрация катионов (Na^+ , Mg^{2+} , K^+ , Ca^{2+} , H^+) и анионов (Cl^- , HCO_3^- , PO_4^{3-} , SO_4^{2-} , анионы белков и органических кислот) составляет 155 ммоль/л тех и других ионов, следовательно – суммарно в плазме

содержится ионов 310 ммоль/л (310 мосм/л). Из общего количества катионов плазмы на долю Na^+ приходится 142 ммоль/л. В группе анионов плазмы 103 ммоль/л составляют ионы Cl^- (слабое основание). HCO_3^- и белки представляют собой сильные буферные основания, на их долю приходится соответственно 27 и 15 ммоль/л.

Метаболизм является постоянным источником веществ, изменяющих рН. При нормальном метаболизме в течение суток в организме в составе кислот (см. выше) образуется примерно 15000 ммоль ионов водорода. При аэробном метаболизме углеводов образуются углекислый газ и вода, при анаэробном метаболизме – молочная кислота. Обмен жиров и фосфолипидов поставляет углекислый газ, воду и фосфаты (H_2PO_4^-). В процессе обмена белков образуются углекислый газ, вода, серная и соляная кислоты.

Нормальная концентрация иона водорода во внеклеточной жидкости составляет 40 нмоль/л, соответствуя $\text{pH}=7,4$, общее количество ионов водорода во внеклеточной жидкости человека весом 70 кг – 560 нмоль. Все ионы водорода сверх этого количества должны немедленно нейтрализовываться и (или) выводиться из организма.

Показатель pCO_2 . pCO_2 – парциальное напряжение углекислого газа. Этот показатель отражает количество растворенного углекислого газа. В крови CO_2 присутствует также в виде угольной кислоты H_2CO_3 , иона бикарбоната, в связанном с белками плазмы и гемоглобином виде.

Накопление или уменьшение количества CO_2 существенно влияют на КОС. После растворения в плазме крови CO_2 под действием фермента карбоангидразы вступает в химическую реакцию: $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{H}_2\text{CO}_3$ с последующей диссоциацией: $\text{H}_2\text{CO}_3 \leftrightarrow \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$. Отсюда ясно, что количество CO_2 прямо влияет на количество H^+ .

CO_2 образуется в клетках в процессе метаболизма углеводов, белков и жиров и диффундирует по градиенту концентрации в межклеточную жидкость, кровь и эритроциты. Аэробные процессы в эритроцитах почти не происходят, поэтому в них образуется мало CO_2 . Эритроциты выполняют роль основного транспорта от тканей к легким (рис.2).

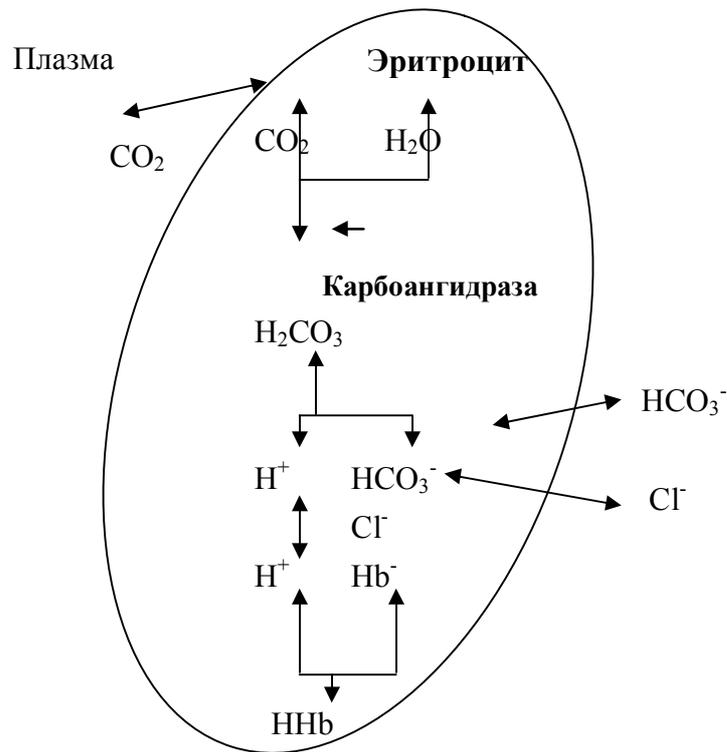


Рис. 2. Транспорт CO₂ в крови.

В капиллярах большого круга кровообращения CO₂ диффундирует в эритроциты, где взаимодействует с водой с образованием H₂CO₃. В свою очередь H₂CO₃, диссоциирует на H⁺, который связывается с гемоглобином, и HCO₃⁻, который выходит из клеток. Электрохимическая нейтральность поддерживается за счет перемещения в эритроциты ионов хлора (хлоридный сдвиг). В легких процесс идет в обратном направлении из-за низкого pCO₂.

При этом реализации описанного процесса способствует амфотерность гемоглобина. В более кислой среде крови капилляров большого круга гемоглобин по мере прохождения по капиллярам и освобождения от кислорода активно связывает ионы водорода, в более щелочной среде легких – гемоглобин отдает H⁺.

При избытке CO₂ (гиповентиляция) в приведенных уравнениях с учетом коэффициента диссоциации (ассоциации) происходит последовательно сдвиг вправо, образуется угольная кислота и H⁺, развивается ацидоз. При недостатке CO₂ (гипервентиляция) происходит сдвиг влево, ионы водорода используются для образования H₂O, развивается алкалоз.

В этом и состоит механизм влияния CO_2 на КОС. Не являясь кислотой, CO_2 выступает в качестве предшественника угольной кислоты; между количеством CO_2 (соответственно, pCO_2) и H_2CO_3 (соответственно, H^+ и HCO_3^-) существует прямая зависимость: $\text{H}_2\text{CO}_3 = \text{pCO}_2 \times 0,03$, где 0,03 – коэффициент растворимости CO_2 . Таким образом, применительно к клиническим задачам pCO_2 следует считать индексом, отражающим дыхательный компонент КОС.

Показатель АВ (actual bicarbonate). Концентрация истинного бикарбоната $[\text{HCO}_3^-]$ выражается в ммоль/л и при клинико-диагностических исследованиях рассчитывается из уравнения Гендерсона-Гассельбаха: $\text{pH} = \text{pKa} + \lg[\text{HCO}_3^-] : [\text{pCO}_2 \times 0,03]$.

$$[\text{HCO}_3^-] = 0,03 \times \text{pCO}_2 \times 10^{(\text{pH}-6,1)}$$

Найденная таким образом концентрация истинного бикарбоната является метаболическим компонентом КОС.

Показатель SB (standart bicarbonate). Стандартные бикарбонаты плазмы крови – это концентрация бикарбоната в плазме при стандартных условиях: $\text{pCO}_2 = 40$ мм Hg, $\text{SO}_2 = 100\%$. Этот показатель зависит только от метаболизма, влияние дыхания полностью исключены. Для расчета стандартного бикарбоната используют уравнение, предложенное Ванслайком:

$$[\text{HCO}_3^-] = 24,5 + 0,9A + (A - 2,9)^2 \times (2,65 + 0,31[\text{Hb}] : 1000)$$

или $0,245 + 0,9A + (A - 8) \times (0,004 + 0,00026\text{Hb})$, где

$A = \text{BE} - 0,2[\text{tHb}] \times [100 - \text{SO}_2] : 100$, $[\text{Hb}]$ – концентрация гемоглобина; SO_2 – сатурация (насыщение) гемоглобина кислородом в %, BE – избыток или дефицит оснований.

Поскольку уравнения Гендерсона–Гассельбаха и Ванслайка не связаны между собой, рассчитанные по ним истинный и стандартный бикарбонаты не могут быть связаны расчетными коэффициентами.

Показатель ВВ (buffer base). Состоит из бикарбонатного и небикарбонатного буферных компонентов.

Действие бикарбонатного буфера дополняется в организме действием фосфатной, белковой и гемоглобиновой буферных систем. Небикарбонатный буферный компонент (БУФ⁻) в малой степени зависит от pCO_2 , сопряжение между бикарбонатным и небикарбонатным буферными компонентами определяет устойчивость ВВ при

остром изменении $p\text{CO}_2$ (рис. 3). Так, если возрастает $p_a\text{CO}_2$, то образуется эквивалентное количество H^+ и HCO_3^- . Ионы водорода почти полностью связываются протеинами, входящими в состав БУФ⁻. При этом образуется недиссоциированная форма БУФ-Н. В результате содержание БУФ⁻ снижается настолько, насколько увеличивается концентрация бикарбоната, а значения ВВ остаются неизменными.

В то же время ВВ зависит от метаболизма и отчасти от функции почек. По величине ВВ можно судить о сдвигах КОС, связанных с увеличением или уменьшением содержания нелетучих кислот в крови.

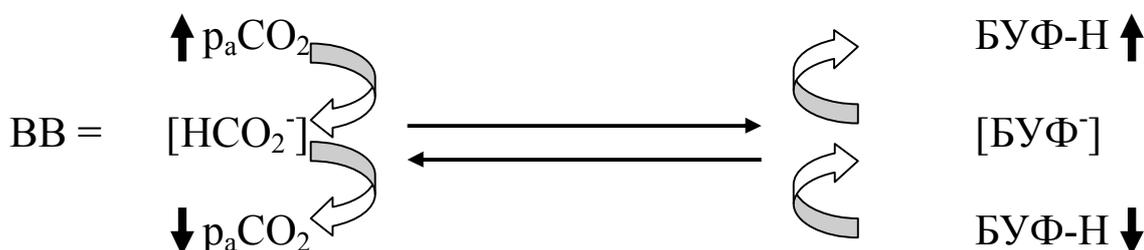


Рис.3. Сопряжение между HCO_2^- и некарбонатного буферного компонента (БУФ⁻)

Показатель NBV. Эта величина обозначается как норма буферных оснований или должная их концентрация.

NBV (ммоль/л) = норм. буферность HCO_3^- (24) + норм. буферность белков (17,7) + норм. буферность Нв (6,3).

$\text{NBV}=48$ ммоль/л при $\text{pH}=7,4$, $p\text{CO}_2=40$ мм Нг, $t=37^\circ\text{C}$, $\text{Hв}=150$ г/л.

Показатель ВЕ (или ВД/ВЕ) (base deficit/base excess – избыток или дефицит оснований) показывает, сколько миллимолей кислоты или основания следует добавить к 1 л крови для приведения рН к величине 7.4 (при $p_a\text{CO}_2 = 40$ мм рт. ст., $t=38^\circ\text{C}$, содержанию протеинов – 70 г/л, $\text{Hв}=150$ г/л и 100% насыщении крови кислородом).

ВЕ является производным от концентрации буферных оснований, определяется как разница между их истинной (ВВ) и нормальной (NBV) концентрациями. Этот параметр позволяет оценить степень метаболической компенсации нарушения КОС или степень метаболических нарушений КОС.

ВЕ крови обозначается как ВЕ–В, ВЕ экстрацеллюлярной жид-

кости – как ВЕ–ЕСФ.

$$\text{ВЕ–В} = (1-0,014\text{Нв}) \times ([\text{НСО}_3^-]-24) + (1,34\text{Нв}+7,7) \times (\text{рН}-7,4);$$

$$\text{ВЕ – ЕСФ} = [\text{НСО}_3^-]-25 + 16,2 \times (\text{рН} - 7,4).$$

Показатель ВЕ позволяет определить общий недостаток или избыток оснований (ОВЕ) всего организма.

$$\text{ОВЕ (ммоль/л)} = 0,2 \times \text{масса тела (кг)} \times \text{ВЕ (ммоль/л)}, \text{ где}$$

0,2 – доля внеклеточной жидкости в организме (20% от веса тела).

Значения ОВЕ являются основой для расчета дозы лекарственных препаратов, применяемых для коррекции метаболических нарушений. Так, для бикарбоната натрия применяется формула:

Объем (мл) 4% р-ра соды = $0,5 \times \text{масса тела (кг)} \times \text{ВЕ (ммоль/л)}$, где 0,5 - эмпирически полученный коэффициент. Для коррекции дефицита оснований на практике требуется несколько больший объем раствора соды, чем можно рассчитать, используя ОВЕ.

Показатель АИ – анионный интервал. АИ крови рассчитывается, исходя из закона электронейтральности в крови ($\text{Na}^+ + \text{K}^+$) \approx ($\text{Cl}^- + \text{НСО}_3^- + \text{неопределяемые анионы}$).

АИ крови в норме – это та малая сумма анионов, которые не могут быть измерены биохимическими методами, т.е. $\text{АИ} = (\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{Cl}^- + \text{НСО}_3^-)$.

В норме АИ крови составляет 16 ± 4 ммоль/л; если АИ рассчитывается без учета концентрации калия, то нормальные значения составляют 12 ± 4 ммоль/л (на долю белков приходится 15 ммоль/л, $\text{PO}_4^- \approx 2$ ммоль/л, $\text{SO}_4^- \approx 1$ ммоль/л, органические кислоты ≈ 5 ммоль/л).

Увеличение значений АИ крови происходит при метаболическом ацидозе, когда органические анионы (неопределяемые анионы нелетучих кислот) накапливаются эквивалентно с ионами водорода. Так, при диабетическом кетоацидозе накапливаются ацетоацетат и гидроксипутират, при лактоацидозе – лактат. Бикарбонат титруется пропорционально $[\text{H}^+]$, при этом уменьшаются значения НСО_3^- . Увеличение величины АИ по тому же механизму имеет место при отравлении метанолом и этиленгликолем. АИ крови не изменяется при ацидозе, развившемся за счет потери бикарбоната с мочой или калом, т.к. компенсаторное повышение концентрации хлоридов в плазме крови поддерживает баланс анионов. Вне связи с КОС АИ крови уменьшается при гипоальбуминемии.

АИ мочи рассчитывают, исходя из закона электронейтральности

в моче ($\text{Na}^+ + \text{K}^+$ + неопределяемые катионы) \approx (Cl^- + неопределяемые анионы). Основным неопределяемым катионом является ион аммония NH_4^+ , а неопределяемыми анионами – анионы выделяемых с мочой органических кислот. При снижении продукции в канальцах иона аммония или при увеличенной секреции органических кислот значения АИ увеличиваются и становятся положительным). При увеличении содержания аммония в моче (закисление мочи) АИ становится отрицательным.

Буферные системы организма

К гомеостатическим механизмам, препятствующим сдвигу рН крови, относятся буферные системы.

Буферная система представляет собой сочетание слабой кислоты и соли, образованной этой кислотой и сильным основанием. При включении буферных систем происходит замена сильной кислоты (или основания) на слабую, количество свободных ионов $[H^+]$ уменьшается. Например: $HCl + NaHCO_3 \leftrightarrow H_2CO_3 + NaCl$.

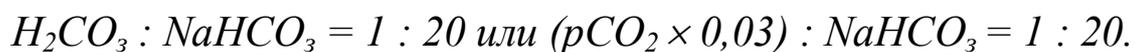
В плазме крови наиболее значимы бикарбонатная и белковая буферные системы, слабые буферные кислоты которых находятся в равновесии в основном с натриевыми солями этих кислот. В клеточном секторе преимущественное значение имеют фосфатная и белковая (в эритроцитах - гемоглобиновая) буферные системы, при этом буферные основания представлены в основном калийными солями фосфорной кислоты и белков.

Бикарбонатным «летучим» буфером представлено 53% всей буферной емкости крови; при этом бикарбонат плазмы составляет 35%, бикарбонат эритроцитов – 18% всей буферной емкости.

Небикарбонатные буферные системы составляют 47%, из них на гемоглобин приходится 35%, белки плазмы – 7%, органические фосфаты эритроцитов – 3%, неорганические фосфаты плазмы и эритроцитов – 2%.

На рисунке 4 представлены кривые титрования основных буферных систем крови. Видно, что константа ассоциации белковой буферной системы является самой оптимальной в смысле поддержания диапазона в пределах $pH = 7,4$ при увеличении концентрации ионов водорода в растворе. Однако, несмотря то, что бикарбонатный буфер «держит» плато рН на уровне 6,1, именно этот буфер играет важную роль в регуляции КОС. Это обусловлено его более высоким содержанием в организме и тем фактом, что образующаяся в процессе буферирования углекислота быстро удаляется из организма легкими в виде CO_2 и почками в виде H_2O . Именно этот факт позволяет называть бикарбонатный буфер летучим.

Бикарбонатная буферная система. Состоит из слабой кислоты и соли сильного основания, их соотношение строго регламентировано:



Фосфатная буферная система. Имеет наибольшее значение в

почечной и тканевой регуляции КОС. В крови роль сводится в основном к поддержанию постоянства и воспроизводства бикарбонатного буфера. Представлена одноосновным (NaH_2PO_4 , слабая кислота) и двухосновным (Na_2HPO_4 , слабое основание) фосфатами. Их оптимальное соотношение составляет 1:4.

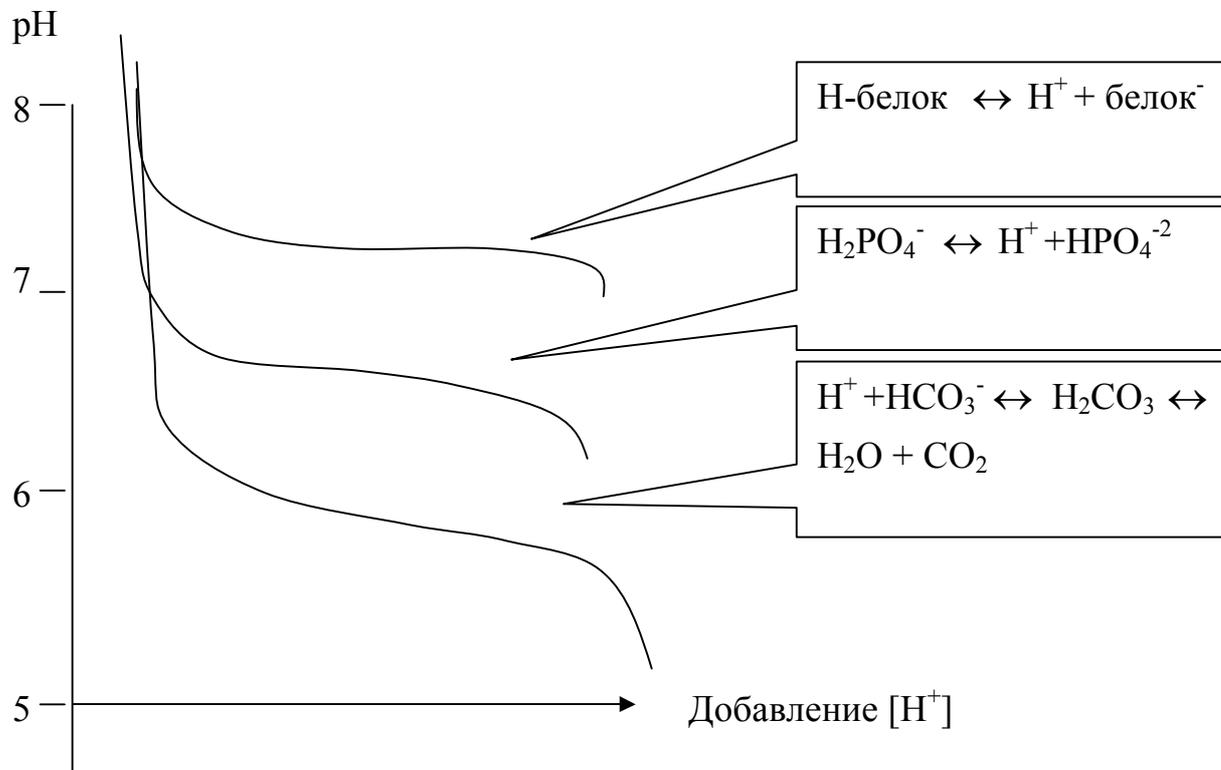


Рис. 4. Кривые титрования буферных систем крови.

Буферная система белков крови. Функционирует в зависимости от рН среды, то есть благодаря амфотерным свойствам в щелочной среде, белки диссоциируют с освобождением иона $[\text{H}^+]$, а в кислой выполняют роль акцептора ионов $[\text{H}^+]$.

Гемоглобиновая буферная система составляет (1/3 буферной емкости крови). Как известно, аэробные процессы в эритроцитах почти не реализуются, поэтому в них образуется малое количество CO_2 . В соответствии с градиентом концентрации в эритроциты диффундирует CO_2 , где карбоангидраза обеспечивает образование угольной кислоты с последующей диссоциацией ее до H^+ и HCO_3^- . Освобождающийся ион водорода образует соединение с гемоглобином. HCO_3^- накапливается и диффундирует по градиенту концентрации в плазму крови. Электрохимическая нейтральность поддерживается за счет перемещения в эритроциты ионов хлора (хлоридный сдвиг). В физиологических условиях повышение значений pCO_2 в венозной крови, оттекающей от тканей, стимулирует образование HCO_3^- в эритроцитах. Напротив, снижение pCO_2 в артериальной крови угнетает образова-

ние бикарбоната. При этом обеспечивается относительное постоянство артерио-венозной разницы $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$ и, следовательно, величины рН.

Гемоглобин обладает амфотерными свойствами. Редуцированный гемоглобин в тканях является акцептором H^+ и тем самым препятствует закислению тканей. Оксигемоглобин, образующийся в легких, ведет себя как кислота, так как является донатором ионов водорода. Поэтому смещения рН в щелочную сторону не происходит. В тканевых капиллярах HbO_2 , отдавая кислород, теряет часть своих кислотных свойств. Образующийся редуцированный гемоглобин, представленный в виде калиевой соли, обладает повышенным сродством к ионам водорода и связывает их, освобождая при этом ионы калия, которые при массивной агрессии кислот выходят из эритроцитов, вызывают гиперкалиемию и беспрепятственно выводятся почками. В тканях гемоглобин может образовывать соединения с CO_2 - карбаминогемоглобин (HbCO_2).

Физиологические механизмы компенсации КОС

Функциональными системами организма, принимающими участие в регуляции КОС, являются дыхательная, мочевыделительная, пищеварительная системы, желчный шунт и кожа.

Дыхательная система. При усиленном образовании ионов водорода бикарбонатная система связывает H^+ с помощью бикарбоната натрия и переводит сильные кислоты в слабую угольную кислоту с последующим образованием из нее воды и углекислого газа, который выводится с выдыхаемым воздухом. Адекватные изменения вентиляции регулируются дыхательным центром, который чувствителен к углекислому газу и ионам водорода. В условиях гиперкапнии и ацидоза стимулируется дыхательный центр, углекислый газ выводится. При снижении pCO_2 интенсивность стимуляции снижается, возникает гиповентиляция, углекислый газ в организме задерживается. Легочные механизмы обеспечивают быструю временную компенсацию, при этом происходит смещение кривой диссоциации оксигемоглобина влево и уменьшается кислородная емкость артериальной крови.

Мочевыделительная система. В физиологических условиях в почках осуществляется экскреция H^+ и реабсорбция Na^+ и HCO_3^- .

В почках функционируют два механизма регуляции бикарбоната внеклеточной жидкости: реабсорбция бикарбоната и его образование в клетках почечного эпителия.

Механизм реабсорбции бикарбоната. Известно, что мембраны клеток почечных канальцев непроницаемы для HCO_3^- , попадающего в первичную мочу. В просвете канальцев образуется CO_2 ($H^+ + HCO_3^- \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow H_2O + CO_2$), который диффундирует в клетки, где с участием карбоангидразы образуется угольная кислота, диссоциирующая на H^+ и HCO_3^- (рис. 5).

Ингибирование карбоангидразы в клетках почечных канальцев вызывает снижение образования H^+ и HCO_3^- . Реабсорбция бикарбоната из клубочкового фильтрата снижается, это приводит к истощению резерва бикарбоната. Если его уровень в плазме менее 28 ммоль/л, то профильтровавшийся бикарбонат реабсорбируется. При превышении этого уровня избыток бикарбоната выводится с мочой.

Образование бикарбонатов в клетках почечных канальцев происходит при участии карбоангидразы из углекислого газа, диффундирующего из канальцевой жидкости. Образующийся ион бикарбоната диффундирует из клеток во внеклеточную жидкость и кровь.

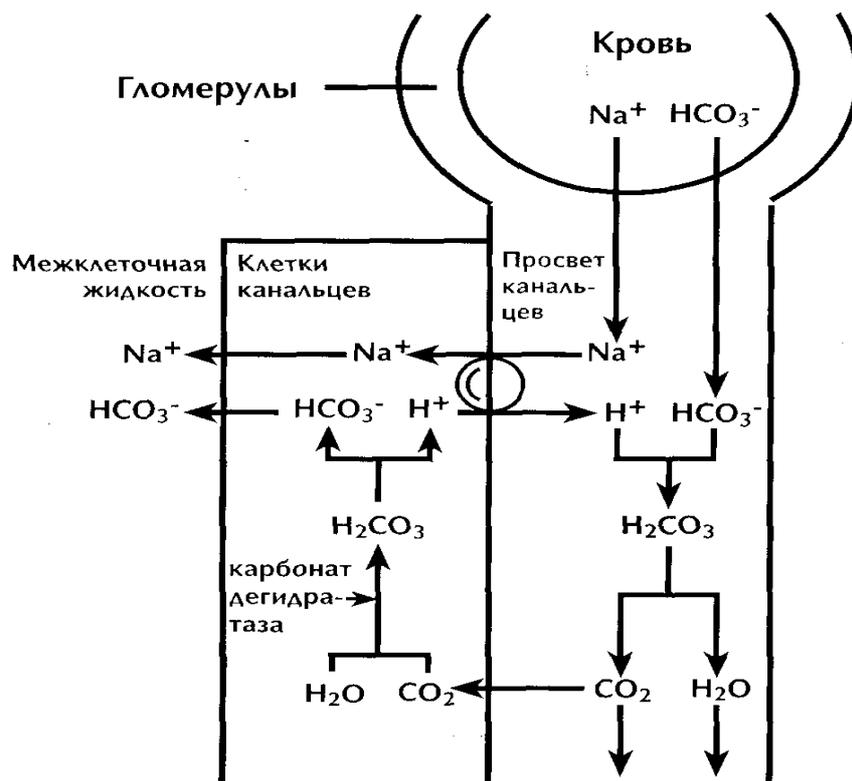


Рис. 5. Реабсорбция бикарбоната в канальцах. почки

Повышение $p\text{CO}_2$ или снижение концентрации ионов HCO_3^- стимулирует активность карбоангидразы.

В образование бикарбонатов вовлечены фосфатная и аммонийная буферные системы. Фосфаты клубочкового фильтрата при $\text{pH}=7,4$ представлены двузамещенным фосфатом HPO_4^{2-} . H^+ экскретируется в мочу благодаря реакции с фосфатным буфером. При этом в обмен на ионы водорода из мочи в клетки почечных канальцев и далее в плазму поступает Na^+ . При щелочной реакции крови нарушается экскреция H^+ , а бикарбонатный ион, поступающий в мочу, выделяется почками.

При истощении фосфатного буфера (обычно pH мочи при этом ниже 4,5) выделение ионов водорода и реабсорбция натрия и бикарбоната осуществляются за счет аммониегенеза. В клетках почечных канальцев в результате гидролиза глутамина образуются глутамат и ион аммония: $\text{H}_2\text{O} + \text{GluCONH}_2^- \rightarrow \text{GluCOO}^- + \text{NH}_4^+$.

Формируется аммонийная буферная система $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$. NH_3 диффундирует в просвет почечных канальцев, где он взаимодействует с ионами водорода, хлора, анионами серной или органических кислот и выводится в виде солей аммония. Ионы натрия, освобожден-

ные от ионов хлора, подвергаются реабсорбции.

Экскреция ионов водорода. Углекислый газ поступает в клетки почечных канальцев из плазмы крови и мочи, где с участием карбоангидразы происходит следующее взаимодействие: $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 \leftrightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \leftrightarrow \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$ (рис. 6).

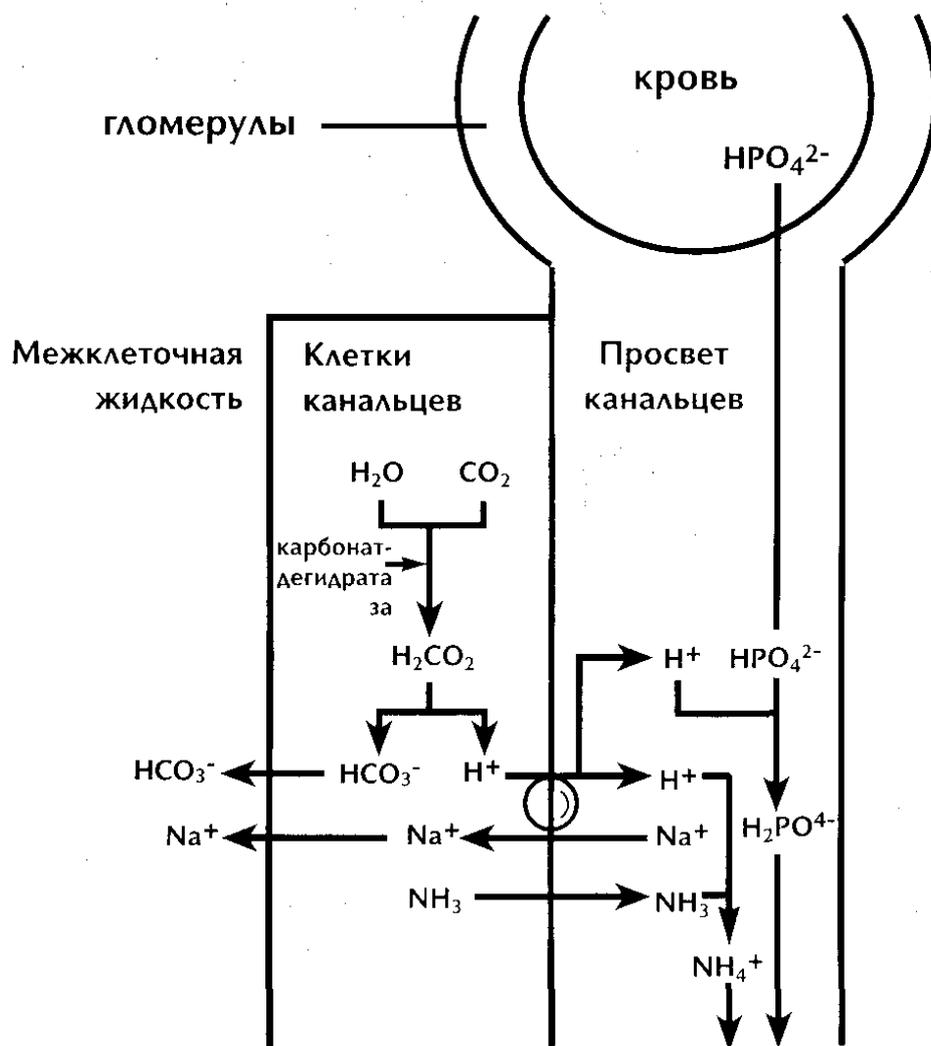


Рис. 6. Почечная экскреция ионов водорода

Образовавшийся ион водорода секретируется в просвет канальцев, где нейтрализуется буферными системами клубочкового ультрафильтрата. Активность карбоангидразы зависит от рН: чем ниже рН, тем ее активность выше и наоборот.

Бикарбонатная и фосфатная буферные системы выводят примерно 1/3 водородных ионов. На долю аммониегенеза приходится 2/3 экскретируемых ионов водорода. Следует отметить, что компенсация

нарушений КОС за счет почечных механизмов развивается в течение 6-12 ч.

Печень. Регуляция КОС происходит путем окисления органических кислот, образующихся в цикле Кребса, окисления молочной кислоты (метаболизируется 45%), синтеза мочевины $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$ из аммиака, секреции в составе желчи бикарбоната натрия, а также экскреции через желчный шунт в кишечник продуктов метаболизма.

Желудочно-кишечный тракт. Поддержание КОС обеспечивается путем регуляции количества и качества абсорбируемых и экскретируемых электролитов и воды. В желудке секретируются H^+ и Cl^- . Параллельно с усилением их секреции после приема пищи во внеклеточной жидкости увеличивается содержание HCO_3^- (феномен "щелочного прилива"). В норме это явление быстро корректируется путем секреции бикарбоната в просвет кишечника и реабсорбции ионов хлора.

Примечательно, что в кишечнике функционирует механизм предпочтительной реабсорбции ионов хлора. Этим объясняется развитие гиперхлоремического ацидоза после трансплантации мочеточников в подвздошную или толстую кишку.

Виды нарушения КОС, причины их возникновения, механизмы компенсации и патогенетически обоснованные пути коррекции

Ацидоз - изменения КОС, при которых в крови появляется абсолютный или относительный избыток кислот.

Алкалоз - изменения КОС, характеризующиеся абсолютным или относительным увеличением основных валентностей в крови (табл. 2).

По степени компенсации все состояния можно разделить на:

- 1) компенсированные (рН=7,40±,04)
- 2) субкомпенсированные (ацидоз - рН=7,35-7,31; алкалоз - рН=7,45-7,49)
- 3) декомпенсированные (ацидоз - рН<7,30; алкалоз - рН>7,50)

Таблица 2

Характеристика показателей кислотно-основного состояния при ацидозах и алкалозах

Нарушения КОС	Показатели плазмы крови				Показатели мочи		Легочная вентиляция
	ВВ	SB	BE	pCO ₂	Кислотность	Аммонийные соли	
Негазовый ацидоз	↓	↓	↓ О	↓ К	↑ К	↑ К	↑ К
Газовый ацидоз	↑ К	↑ К	N К ↑	↑ О	↑ К	↑ К	↓ О
Негазовый алкалоз	↑	↑	↑ О	↑ К	↓ К	↓ К	↓ К
Газовый алкалоз	↓ К	↓ К	N К ↓	↓ О	↓ К	↓ К	↑ О

Примечание: ↑ - увеличение показателя, ↓ - уменьшение показателя, О - ключевые изменения, К - компенсаторные изменения, N - норма.

По механизму возникновения сдвиги КОС могут быть нереспираторными и респираторными.

Ацидоз

Нереспираторный ацидоз включает: экзогенный, метаболический, выделительный.

Экзогенный ацидоз развивается на фоне употреблении некоторых лекарственных препаратов (хлористого аммония с целью коррекции алкалоза или в качестве диуретика; переливание больших количеств кровозамещающих растворов и жидкостей для парентерального питания, рН которых обычно менее 7,0) и отравлений (салицилаты, этанол, метанол, этиленгликоль, толуол и др.). Дальнейшее развитие экзогенного ацидоза аналогично метаболическому.

Метаболический ацидоз развивается при нарушениях тканевого метаболизма, которые сопровождаются избыточным образованием и накоплением нелетучих кислот или потерей оснований. Щелочной резерв крови уменьшается в первую очередь, за счет истощения бикарбоната.

Причины развития метаболического ацидоза. Гипоксия (гипоксическая, циркуляторная, гемическая, тканевая); некомпенсированный сахарный диабет, длительное голодание; длительная лихорадка, инфекционные и воспалительные процессы.

Механизмы компенсации. В плазме крови избыток H^+ связывается бикарбонатным и белковым буферами. Водородные ионы перемещаются внутрь клетки. В клетках белковый (в т.ч. гемоглобиновый) буфер выступает в роли акцептора H^+ . Высвобождаются ионы калия, возникает транзиторная гиперкалиемия, который интенсивно выводится с мочой. В течение 5-6 дней (при наличии ацидоза) содержание калия в плазме нормализуется и затем становится ниже нормы. В тканях при этом развивается и прогрессирует гипокалигестия. В кислой среде стимулируется дыхательный центр, увеличивается частота и глубина дыхания. Значения pCO_2 внеклеточной жидкости снижаются. Реакция дыхательного центра на снижение рН сохраняется до тех пор, пока снижение pCO_2 не становится достаточным для выравнивания соотношения H_2CO_3/HCO_3^- .

В почках усиливаются процессы ацидо-, аммиогенеза и восполнения дефицита бикарбоната плазмы. Поскольку ионы хлора и бикарбоната являются реципрокными, то в обмен на HCO_3^- активно экскретируется хлор, развивается гипохлоремия. Почечный механизм компенсации включается спустя 16-18 ч от начала воздействия повреждающего фактора.

Клинические проявления метаболического ацидоза:

- расстройства микроциркуляции. Происходит уменьшение притока крови и развитие стаза под действием катехоламинов, изменяются реологические свойства крови (способствует углублению аци-

доза);

- повреждение и повышение проницаемости сосудистой стенки под влиянием гипоксии и ацидоза. При ацидозе повышается уровень кининов в плазме и внеклеточной жидкости. Кинины вызывают вазодилатацию и резко повышают проницаемость. Развивается гипотония. Описанные изменения в сосудах микроциркуляторного русла способствуют процессу тромбообразования и кровоточивости;

- при рН крови менее 7,2 возникает снижение сердечного выброса;

- дыхание Куссмауля (компенсаторная реакция направленная на выделение избытка CO_2).

Лабораторные показатели метаболического ацидоза:

- компенсированный ацидоз (абсолютное количество ионов HCO_3^- и pCO_2 снижены, но их соотношения (20/1) не изменены; истощение буферных систем приводит к снижению рН крови и декомпенсации);

- декомпенсированный ацидоз (значения рН крови, pCO_2 , АВ, SB, ВВ – снижены; увеличено отрицательное значение ВЕ, что указывает на истощение щелочного резерва крови).

Клинический пример № 1

В терапевтическую клинику доставлен мальчик 10 лет в тяжелом состоянии: сознание заторможено, дыхание типа Куссмауля, пульс 105 уд./мин. Больной истощен. Язык и слизистые полости рта сухие. Мышечный тонус понижен. Ощущается запах ацетона.

Лабораторные данные:

Кровь: Глюкоза = 15 ммоль/л, рН = 7,2, pCO_2 = 32 мм рт.ст., ВВ = 35 ммоль/л, SB = 18 ммоль/л, ВЕ = -13 ммоль/л

Моча: рН = 4,5, Ацетоновые тела (++)

Вопросы:

1. Каков механизм нарушения КОС у данного больного?
2. Каков механизм развития отдельных проявлений болезни?

Принципы коррекции метаболического ацидоза

Терапия метаболического ацидоза построена на знании вызвавшей его причины и направлена на восстановление бикарбонатного резерва и калиевого (при необходимости) гомеостаза (обычно гиперкалиемии).

Легкий и умеренный ацидоз обычно не нуждается в коррекции;

лечение должно быть направлено на устранение его причины. Более тяжелый ацидоз (рН ниже 7,3; концентрация бикарбоната в плазме менее 15 мэкв/л) требует коррекции.

Для лечения тяжелого острого метаболического ацидоза лучше использовать внутривенное введение бикарбоната натрия. В отличие от лактата бикарбонат не метаболизируется в печени, поэтому его эффективность не зависит от функции печени. Необходимое количество бикарбоната рассчитывают по формуле: количество бикарбоната (мэкв) = вес (кг) × 0,3 × (25 – [HCO₃⁻] плазмы). Практическое использование имеет другая формула: объем 4% соды (мл) = 0,5 × вес (кг) × дефицит оснований ВЕ (моль/л). При этом 44-88 мэкв бикарбоната (50-100 мл 7,5% NaHCO₃) можно ввести сразу, остальное количество - в течение следующих 24-36 ч. Для лечения хронического ацидоза в отсутствие гипоксии и шока (за исключением гиповолемического шока) можно использовать раствор Рингера с лактатом. При печеночной недостаточности раствор Рингера с лактатом для коррекции ацидоза не назначают. При тяжелом ацидозе бикарбонат вводят осторожно. Слишком быстрое введение (больше 88 мэкв бикарбоната в/в струйно) может вызвать эпилептический припадок из-за парадоксального закисления спинно-мозговой жидкости, обусловленного увеличением рСО₂.

Показана трансфузия жидкостей, улучшающих реологические свойства крови и восстанавливающих периферический кровоток.

Выделительный ацидоз развивается при нарушении процессов ацидо- и аммиогенеза в почках или при избыточной потере основных валентностей с каловыми массами. Почки экскретируют 50-100 мэкв Н⁺ в сутки. Почечная недостаточность сопровождается хроническим ацидозом, степень которого зависит от степени нарушения функции почек.

Причины выделительного ацидоза. Острая и хроническая почечная недостаточность; острая надпочечниковая недостаточность; заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся диареей, удаление панкреатического, билиарного или кишечного секретов через зонд или накожную фистулу; уретеросигмоидостома (имплантация мочеточников в подвздошную или толстую кишку, при новообразовании мочевого пузыря или потере его функции вследствие неврологических отклонений).

Выделительный ацидоз при ХПН возникает в результате сниже-

ния клубочковой фильтрации, экскреции кислот из-за уменьшения активности ацидогенеза и аммионогенеза и канальцевой реабсорбции бикарбонатных ионов. При сохранной функции канальцев ацидоз развивается вследствие нарушения образования бикарбонатов в результате снижения в первичной моче содержания натрия, обменивающегося на H^+ , и неизмеряемых буферных анионов.

При поражении почечных канальцев нарушен ацидогенез и, следовательно, реабсорбция и образование бикарбонатов. Развивается канальцевый ацидоз. В случае изолированного нарушения секреции ионов одорода сохранение реабсорбции ионов натрия сопровождается адекватной реабсорбцией ионов хлора и экскрецией ионов калия. Развивается гиперхлоремический гипокалиемический выделительный ацидоз.

Выделяют четыре типа канальцевого ацидоза:

1 тип - дистальный почечно-канальцевый ацидоз. Возникает при угнетении ацидогенеза или повышении проницаемости для ионов $[H^+]$ дистальной части нефрона вследствие наследственных причин или аутоиммунных процессов. Повышена экскреция натрия, калия, кальция. Имеется высокая вероятность нефрокальциноза и остеомаляции. рН мочи более 5,5;

2 тип - проксимальный канальцевый ацидоз. Развивается при отравлениях солями тяжелых металлов, гиперпаратиреозе, интерстициальных поражениях почек, наследственных энзимопатиях в почках (синдром Фанкони). Характерно ограничение реабсорбции бикарбоната (в норме на долю проксимальных канальцев приходится 85% реабсорбции бикарбоната), часть которого экскретируется с мочой. Однако часть эпителиальных клеток, сохранивших способность реабсорбировать бикарбонат, обеспечивают его концентрацию в плазме крови на новом более низком уровне. Поэтому на начальном этапе заболевания рН более 5,5, в последующем по мере падения уровня бикарбонатов в плазме крови его реабсорбция становится полной и рН мочи снижается;

3 тип - сочетание 1 и 2 типов;

4 тип - дистальный канальцевый гиперкалиемический ацидоз. Развивается при нарушении экскреции H^+ и K^+ вследствие дефицита минералкортикоидов (первичный гипоальдостеронизм, болезнь Аддисона, действие гепарин-сульфата) или снижения к ним чувствительности (ХПН). При сочетании гипоальдостеронизма с нормальной клубочковой фильтрацией рН мочи сдвигается в щелочную сторону.

Клинический пример № 2.

Мальчик Д., 4 лет, доставлен в больницу в связи с повышением температуры тела и частым водянистым стулом (8-10 раз в сутки). Дыхание учащено. Имеются признаки дегидратации (пониженные тургора мягких тканей, запавшие глаза).

Лабораторные данные:

Кровь: pH = 7,3, pCO₂ = 30 мм рт.ст, BV = 34 ммоль/л, SB = 15 ммоль/л, BE = -12 ммоль/л.

Моча: pH = 4,5, Содержание аммонийных солей повышено.

Вопрос:

1. Каков механизм нарушения КОС у данного больного?

Респираторный ацидоз характеризуется повышением концентрации в крови водородных ионов вследствие задержки в организме углекислого газа.

Причины респираторного ацидоза. Нарушения центральной регуляции дыхания при травмах и опухолях мозга, кровоизлияниях в мозг; отравление морфином, барбитуратами, алкоголем; гиповентиляция, возникающая в результате обструктивных изменений в легких (бронхиальная астма, обструктивные формы эмфиземы легких, трахеобронхиальная обструкция, расстройства вентиляции у ослабленных больных в раннем послеоперационном периоде, у больных, страдающих полиомиелитом); неправильно выбранный режим ИВЛ; артериовенозное шунтирование в легких при респираторном дистресс-синдроме, обширных ателектазах и тяжелых пневмониях.

Механизмы компенсации. Избыток H⁺ в плазме крови связывается бикарбонатным и белковым буферами. Основным физиологическим механизмом компенсации является форсированное выведение почками ионов H⁺ и Cl⁻. По мере увеличения секреции ионов H⁺ моча становится кислой. В клетках почечных канальцев и эритроцитах повышается активность карбоангидразы и образование ионов бикарбоната, которые задерживаются в организме. Декомпенсация наступает, когда скорость нарастания pCO₂ превышает скорость образования бикарбоната.

Клинические проявления респираторного ацидоза:

- на фоне гиперкапнии развивается паралитическое расширение сосудов головного мозга, увеличивается продукция ликвора, повышается внутричерепное давление. При тяжелых нарушениях возможно генерализованное угнетение ЦНС;

- гиперкапния и гипоксия вызывают гиперкатехоламинемия. Стимулируется сосудодвигательный центр. Усиливается сердечная деятельность (ЧСС, МОК, УО), повышается тонус артериол, развивается гипертензия или тенденция к ней. При продолжающемся респираторном ацидозе нарастает тканевая гипоксия, возникают аритмии, снижается чувствительность адренорецепторов к катехоламинам. Прогрессирует сердечная недостаточность, гипотензия, расстройства функции желудочно-кишечного тракта, легочная гипертензия.

Лабораторные показатели респираторного ацидоза:

- рН крови снижен;
- pCO_2 . АВ, SB и BB повышены, уменьшается соотношение H_2CO_3/HCO_3^- ;
- BE - умеренный сдвиг в положительную сторону;
- гипохлоремия как результат усиленного выведения с мочой;
- гиперкалиемия на начальной стадии ацидоза, сменяющаяся в последующем гипокалиемией (в течение 5-6 дней).

Клинический пример № 3.

Больной И., 7 лет, поступил в клинику с приступом удушья, с преимущественным затруднением выдоха. Болен с 5 лет, когда без видимой причины появились приступы одышки и заложенность носа.

Лабораторные данные:

Кровь: рН = 7,25, pCO_2 = 66 мм рт.ст, BB = 50 ммоль/л, SB = 28 ммоль/л, BE = +8 ммоль/л

Моча: рН = 4,5, содержание аммонийных солей повышено

Вопрос:

1. Каков механизм нарушения КОС у данного больного?
2. О чем свидетельствует повышение содержания аммонийных солей в моче? Какое это имеет значение?

Принципы коррекции респираторного ацидоза. Основой терапии этого вида ацидоза является восстановление нарушенной альвеолярной вентиляции путем устранения причин, ее вызвавшую, вплоть до перевода на искусственную вентиляцию легких.

Алкалоз

Нереспираторный (метаболический) алкалоз.

Характеризуется дефицитом ионов H^+ в крови в сочетании с избытком бикарбонатных ионов.

Причины метаболического алкалоза.

1. Потеря кислых ионов при неукротимой рвоте, промывании желудка в послеоперационном периоде. При этом развивается дефицит ионов водорода и хлора, для поддержания электронейтральности повышается реабсорбция бикарбоната в почках.

2. Избыток минералкортикоидов. (гиповолемиа, застойная сердечная недостаточность, снижение почечного кровотока, что приводит к запуску ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, обеспечивающей реабсорбцию натрия (реабсорбция иона натрия требует реабсорбции адекватного аниона - бикарбоната); болезнь Иценко-Кушинга, опухоли коры надпочечников; острая печеночная недостаточность с нарушением расщепления альдостерона.

3. Переливание массивных доз бикарбоната при коррекции ацидоза или цитрата натрия (при массивных гемотрансфузиях). Избыточное применение антацидных препаратов (бикарбонат натрия, карбонат магния, висмута, гидроокись алюминия).

4. Длительное лечение диуретиками.

5. Гипокалиемиа (дефицит калия).

Можно выделить два типа метаболического алкалоза: а) хлоридзависимый (причины 1, 4), при этом снижено выведения хлора с мочой (Cl^- в моче менее 15 ммоль/л); б) хлориднезависимый (причины 2, 3, 5), при этом содержание Cl^- в моче более 15 ммоль/л).

Механизмы компенсации. Выражены недостаточно. При алкалозе в компенсаторный механизм включаются фосфатный и белковый буферы плазмы, которые высвобождают ионы водорода.

Дыхательная компенсация проявляется умеренно выраженной гиповентиляцией вследствие снижения чувствительности хеморецепторов при уменьшении концентрации ионов H^+ во внеклеточной жидкости. Возникает умеренная гиперкапния (не выше 60 мм Hg), значения рН возвращаются к исходному значению.

Почечная компенсация метаболического алкалоза возможна при устранении стимулов, повышающих реабсорбцию бикарбоната: восстановление ОЦК, устранение гипокалиемии и гипохлоремии. Это способствует замедлению секреции ионов H^+ , увеличению экскреции бикарбоната с мочой и реабсорбции ионов хлора. Натрий выводится в составе бикарбонатной и двухосновной фосфатной солей. При уменьшении объема внеклеточной жидкости уменьшается число бикарбонатных анионов, попадающих в ультрафильтрат, усиливается секреция минералкортикоидов, что приводит к возрастанию секре-

ции протонов в просвет канальцев (появление парадоксальной ацидурии), повышению реабсорбции бикарбоната и избыточной потери калия. По мере включения почечного механизма компенсации моча становится щелочной, что расценивается как прогностически благоприятный признак.

На фоне прогрессирующей гипокалигемии ионы калия в клетке замещаются Na^+ и H^+ . Возникает внутриклеточный гипокалиемический ацидоз и внутриклеточная гипергидратация, что обуславливает сложность компенсации метаболического алкалоза естественными физиологическими механизмами.

Клинические проявления метаболического алкалоза. Над клиническими признаками метаболического алкалоза, как правило, превалирует клиника основного заболевания. Наиболее выражены следующие признаки:

- гипокальциемия (при включении белкового буфера ионы водорода обмениваются на Ca^{2+} , снижается уровень ионизированного Ca^{2+}) проявляется судорогами и приступами тетании ("рука акушера", синдром Труссо);

- гипокалиемия приводит к нарушению функции миокарда, повышению его чувствительности к сердечным гликозидам, повышается нервно-мышечная возбудимость за счет увеличения проницаемости клеточных мембран.

Лабораторные показатели метаболического алкалоза:

Значения pH, AB, SB, BB повышены; BE резко положительный; pCO_2 умеренно повышен; гипернатриемия, гипохлоремия, гипокалиемия, гипокальциемия.

Клинический пример № 4.

Больной М., 62 лет, доставлен в больницу в тяжелом состоянии. Предъявляет жалобы на общую слабость, сильное исхудание. В последние 5-6 дней после каждого приема пищи ощущает боль в эпигастриальной области, сопровождающуюся рвотой. Отмечает появление судорог в икроножных мышцах и мышечные подергивания. При эндоскопии желудка обнаружен рак пилорического отдела.

Лабораторные данные:

Кровь: pH = 7,5, pCO_2 = 45 мм рт.ст., BB = 54 ммоль/л, SB = 39 ммоль/л, BE = +18 ммоль/л

Моча: pH = 7,5

Вопросы:

1. Каков механизм нарушения КОС у данного больного?
2. Каков механизм развития мышечных спазмов?

Принципы коррекции метаболического алкалоза

Во всех случаях, когда метаболический алкалоз вызван потерей кислого желудочного содержимого, для успешного лечения нужно возместить потери хлорида.

Для лечения гипокалиемии в сочетании с алкалозом применяют хлорид калия и инфузионную терапию (для восстановления объема внеклеточной жидкости).

При тяжелом метаболическом алкалозе, если инфузионная терапия и хлорид калия неэффективны, применяют хлорид аммония или соляную кислоту. Хлорид аммония вводят внутривенно медленно в дозах, не превышающих 140 мэкв (1 л 0,75% раствора). Во время лечения нужно часто измерять рН крови. Хлорид аммония не назначают больным с нарушенной функцией печени из-за риска развития печеночной комы. Вместо него можно использовать соляную кислоту (50-150 мэкв/л), которую вводят только в центральные вены.

Тяжелый или быстро развивающийся алкалоз может вызвать тетанию, так как при снижении рН уменьшается концентрация свободного кальция в крови. При возникновении тетании (а также при высоком риске ее развития) внутривенно медленно вводят 10 мл 10% глюконата кальция.

Респираторный алкалоз

Респираторный алкалоз является следствием гипервентиляции. Происходит быстрое выведение из крови углекислого газа и снижение $p\text{CO}_2$ ниже 35 мм Нг.

Причины респираторного алкалоза. Стимуляция дыхательного центра при патологических процессах в центральной нервной системе (травмы, опухолевой процесс); высокая лихорадка (особенно у детей), гипертермия; интерстициальный отек, ателектазы легких, пневмонии, эмболии легочной артерии; острая печеночная недостаточность; гипервентиляция при ИВЛ; отравления салицилатами, окисью углерода.

Гипервентиляция вызывает вымывание углекислого газа из крови. Развивается гипокапния. Значение рН увеличивается. Снижается активность дыхательного центра, возможна остановка дыхания. Накапливаются ионы H^+ и CO_2 до уровня, при котором происходит активация дыхательного центра. Однако гипервентиляция вновь приво-

дит к вымыванию CO_2 . При уменьшении концентрации ионов H^+ снижается активность процессов карбоксилирования, возможна блокада ферментов цикла Кребса. В тканях происходит переход на анаэробный гликолиз, т.е. респираторный алкалоз всегда протекает с развивающимся вторично метаболическим внутриклеточным ацидозом.

Механизмы компенсации. Бикарбонат крови используется для пополнения дефицита угольной кислоты, которая в избытке выводится из организма.

Белковый буфер высвобождает водородные ионы, которые обмениваются на ионы натрия и кальция, развивается гипокальциемия.

Физиологические механизмы компенсации осуществляются главным образом, почечным путем. Процессы ацидо- и аммиогенеза при низком pCO_2 блокируются из-за снижения активности карбоангидразы. Ионы водорода задерживаются, а ионы натрия выводятся из организма. Бикарбонат беспрепятственно выводится с мочой и достаточно быстро происходит его истощение.

Клинические проявления респираторного алкалоза. Клинические признаки респираторного алкалоза связаны со снижением тканевого кровотока, нарушениями микроциркуляции, изменением метаболизма в жизненно важных органах:

- расстройства ЦНС (по мере нарастания гипокапнии в сосудах мозга усиливается вазоконстрикция, появляется беспокойство, которое сменяется выраженной заторможенностью);

- нервно-мышечные расстройства (гипокальциемия вызывает развитие тетанического, гипервентиляционного синдромов и развитие судорог у детей с высокой лихорадкой);

- сердечно-сосудистые нарушения (угнетение в условиях гипокапнии сосудодвигательного центра вызывает артериальную гипотензию; активность β -адренорецепторов в сердце повышается; развивается тахикардия; сниженный сосудистый тонус и венозный возврат уменьшают ударный объем сердца, при значениях pH более 7,7 может развиваться угнетение функции сердца).

Лабораторные показатели респираторного алкалоза: pH крови и pH мочи повышены; резкое снижение pCO_2 ; АВ, SB, ВВ снижены; BE умеренно отрицательный; гипокальциемия; возможно появление признаков вторично развивающегося метаболического ацидоза различной степени выраженности.

Клинический пример № 5.

Больная М., 24 лет, поступила в клинику с острой пневмонией. Имеется выраженная одышка, цианоз кончиков пальцев и носа. Непроизвольные сокращения мышц. Температура тела 39,8°. Пульс 120 уд./мин. Сознание заторможено.

Лабораторные данные:

Кровь: $pH = 7,48$, $pCO_2 = 29$ мм рт.ст., $VB = 40,2$ ммоль/л, $SB = 16,5$ ммоль/л, $BE = +1,8$ ммоль/л.

Моча: $pH = 4,5$, содержание аммонийных солей понижено

Вопросы:

1. Каковы механизмы нарушения КОС у данного больного?
2. Каков механизм развития отдельных проявлений болезни?

Принципы коррекции респираторного алкалоза. Если причина гипервентиляции— истерия, больному предлагают дышать в бумажный пакет. В остальных случаях может потребоваться добавление небольших количеств углекислого газа во вдыхаемую смесь. Очень опасен ошибочный диагноз респираторного алкалоза при компенсированном метаболическом ацидозе (например, кетоацидозе). Естественно, если респираторный алкалоз развился на фоне неадекватной искусственной вентиляции легких (гипервентиляции), необходимо либо изменить режим ИВЛ, либо добавить углекислый газ во вдыхаемую смесь, либо увеличить объем “мертвого пространства” дыхательного контура под контролем газового состава артериальной крови.

Сложные нарушения КОС

При простых нарушениях КОС имеет место первичное нарушение (газовое или метаболическое) и прогнозируемые компенсаторные изменения вторичного, соответственно, метаболического или газового компонента.

Из уравнения Гендерсона $[H^+]$ (нмоль/л) $= 24 \times (pCO_2$ (ммНг) / HCO_3^- (ммоль/л)) видно, что ионы водорода, pCO_2 и HCO_3^- находятся в прямо пропорциональной зависимости друг от друга. Результаты пересчета уравнения приведены в таблице 3. Можно также ориентироваться на соотношение $[HCO_3^-] : (pCO_2 \times 0,03) = 20$. Соответственно, $[HCO_3^-] = 20 \times (pCO_2 \times 0,03)$. $[HCO_3^-] = 0,6 \times pCO_2$

Поскольку при нарушениях КОС в организме включается сразу несколько компенсаторных механизмов, соотношение между pCO_2 и HCO_3^- различается в зависимости от конкретной клинической ситуа-

ции (табл. 3).

Таблица 3

Компенсаторные сдвиги при простых нарушениях КОС

Вид нарушения	Первичные изменения	Ожидаемая компенсация
Метаболический ацидоз	$\downarrow \text{HCO}_3^-$	$p\text{CO}_2 = 1,2 \times \text{HCO}_3^-$
Метаболический алкалоз	$\uparrow \text{HCO}_3^-$	$p\text{CO}_2 = 0,7 \times \text{HCO}_3^-$
Дыхательный ацидоз острый хронический	$\uparrow p\text{CO}_2$ $\uparrow p\text{CO}_2$	$\text{HCO}_3^- = 0,1 \times p\text{CO}_2$ $\text{HCO}_3^- = 0,35 \times p\text{CO}_2$
Дыхательный алкалоз острый хронический	$\downarrow p\text{CO}_2$ $\downarrow p\text{CO}_2$	$\text{HCO}_3^- = 0,2 \times p\text{CO}_2$ $\text{HCO}_3^- = 0,4 \times p\text{CO}_2$

Соотношение показателей при сложных нарушениях КОС иное – показатель газовой составляющей КОС - $p\text{CO}_2$ и показатель метаболической составляющей КОС - HCO_3^- изменяются под влиянием самостоятельных патологических процессов. Например, если при метаболическом ацидозе значения $p\text{CO}_2$ больше ожидаемых, значит у больного имеется дыхательный ацидоз, а если меньше – дыхательный алкалоз. К сожалению, компенсаторные сдвиги в организме часто бывают непостоянными, поэтому оценка реального КОС может быть затруднена.

Клинический пример № 6.

Больная М., 24 лет, поступила в клинику с острой пневмонией. Имеется выраженная одышка, цианоз кончиков пальцев и носа. Непроизвольные сокращения мышц. Температура тела $39,8^\circ$. Пульс 120 уд./мин. Сознание заторможено.

Лабораторные данные:

Кровь: $p\text{H} = 7,48$, $p\text{CO}_2 = 29$ мм рт.ст., $\text{ВВ} = 40,2$ ммоль/л, $\text{SB} = 16,5$ ммоль/л, $\text{BE} = +1,8$ ммоль/л.

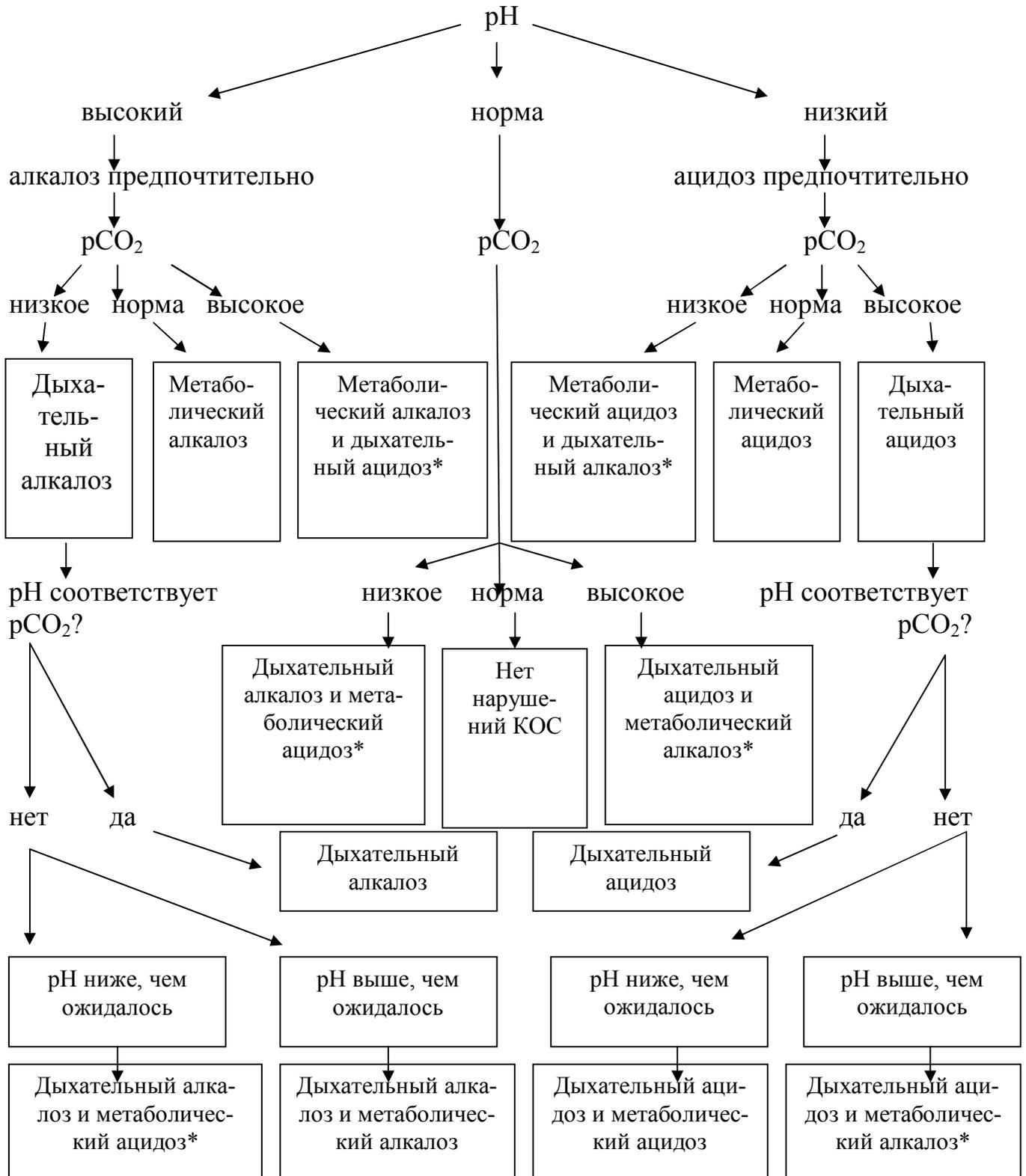
Моча: $p\text{H} = 4,5$, содержание аммонийных солей понижено

Вопрос:

1. Каковы механизмы нарушения КОС у данного больного?

На рисунках 7-9 приведены варианты алгоритмов диагностики нарушений КОС.

Алгоритм диагностики нарушений КОС



* - вероятно не только физиологическая компенсация, но и патологический процесс

Рис. 7. Алгоритм диагностики нарушений КОС

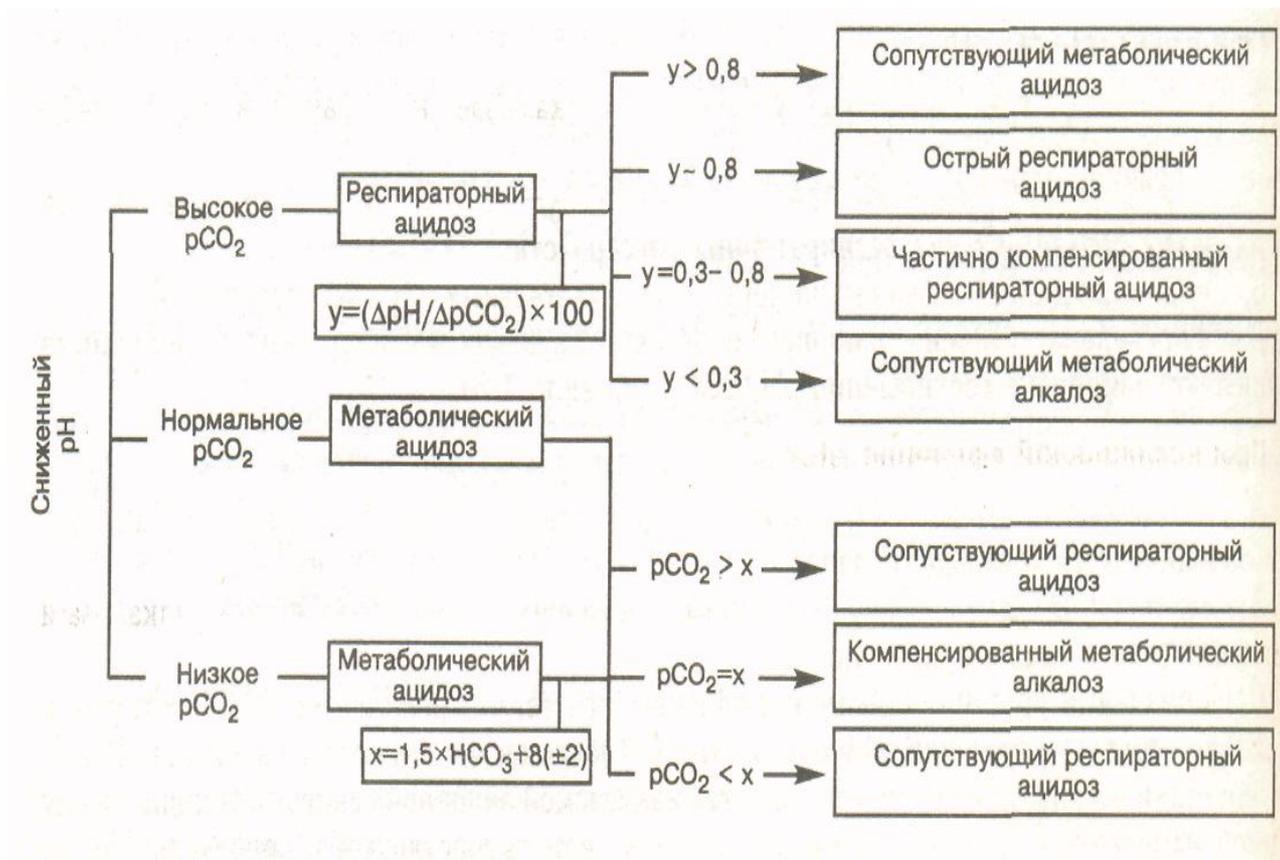


Рис. 8. Алгоритм диагностики нарушений КОС при ацидозе

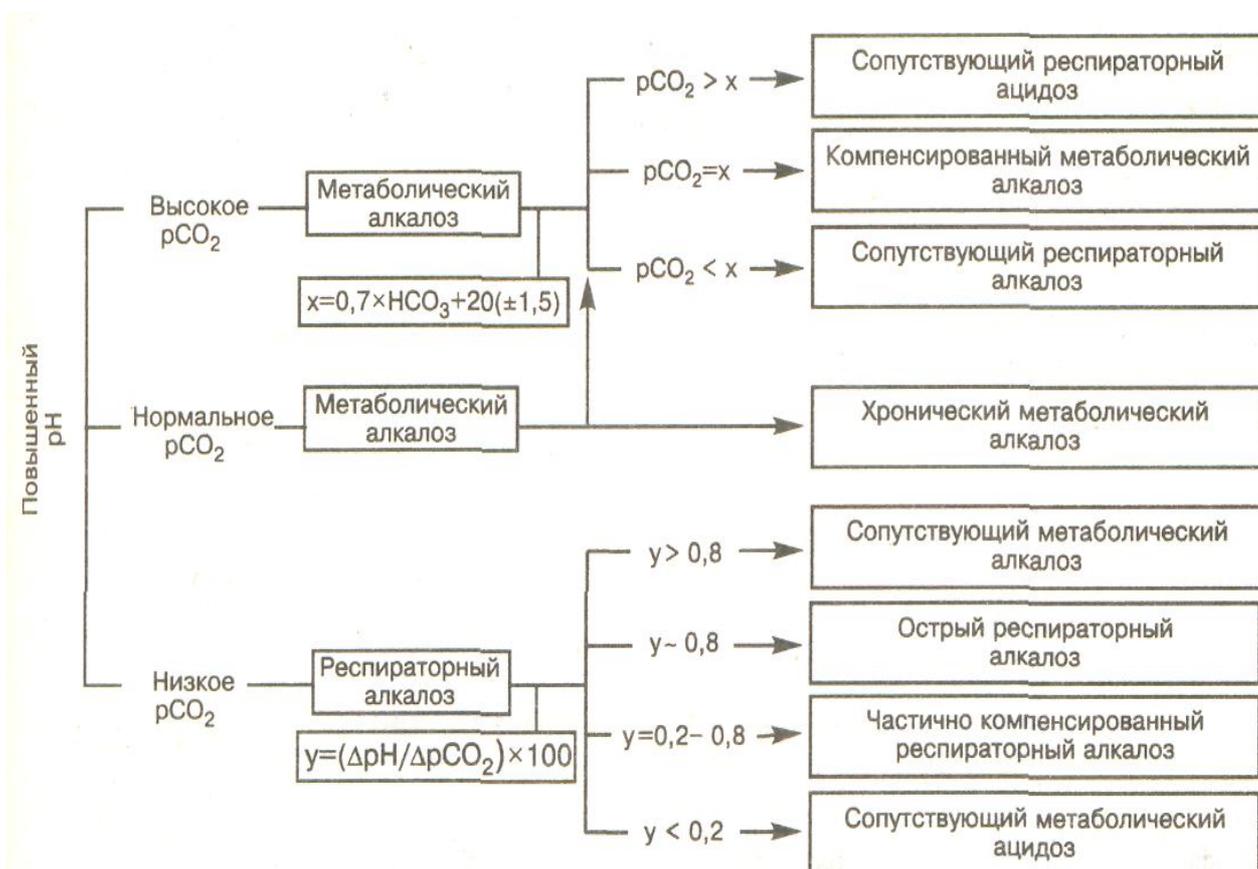


Рис. 9. Алгоритм диагностики нарушений КОС при алкалозе.

Задачи для самоконтроля

1. Пациент 52 лет находится в реанимационном отделении с диагнозом дыхательной недостаточности. Объективно: тахипное (частота дыхания 22 в минуту), тахикардия (ЧСС- 105 ударов в минуту), цианоз, в акте дыхания участвуют вспомогательные дыхательные мышцы, форма грудной клетки бочкообразная, над всей поверхностью легких слышны свистящие хрипы, затрудненный выдох. Установлен интраназальный зонд для оксигенотерапии (O_2 4 литра в минуту). Через 20 минут после этого взята проба артериальной крови. Еще через 15 минут больной впал в бессознательное состояние, дыхание поверхностное, частота 30 в минуту, ЧСС 120 ударов в минуту, артериальное давление 170/100 мм Hg. Данные газового состава артериальной крови: $pH = 7.33$, $p_aCO_2 = 58$ мм Hg (7.7 кПа), $p_aO_2 = 98$ мм Hg (13,1 кПа), $HCO_3^- = 30$ ммоль/л.

Вопрос: Как Вы определите основное изменение КОС?

Ответ: Состояние газов артериальной крови можно определить как частично компенсированный дыхательный ацидоз. Наличие весьма выраженного компенсаторного метаболического алкалоза заставляет предполагать, что наблюдающаяся гиперкапния, по крайней мере, частично, носит хронический характер.

2. Тому же пациенту установлена маска, через которую подают воздушно-кислородную смесь, Через 25 мин. состояние улучшилось: больной в сознании, частота дыхания 24 в мин., ЧСС 100 ударов в мин., АД 155/105 мм Hg, Взята проба крови для анализа, результаты которого получены через 10 мин: $pH_a = 7.36$, $p_aCO_2 = 53$ мм Hg (7.1 кПа), $p_aO_2 = 68$ мм Hg (9.1 кПа), $HCO_3^- = 29$ ммоль/л, $BE = + 3,0$ ммоль/л.

Вопрос: Определите основное нарушение КОС в данный момент.

Ответ: pH в настоящее время в пределах нормы. Полностью компенсированный дыхательный ацидоз.

3. Пациент обратился в поликлинику с жалобами на затруднение дыхания. Больному 50 лет, промышленный рабочий, курильщик, в анамнезе - хронический продуктивный кашель. Произведен анализ артериальной крови: $pH_a = 7.36$, $p_aCO_2 = 57$ мм Hg (7.6 кПа), $p_aO_2 = 45$ мм Hg (6.0 кПа), $HCO_3^- = 31$ ммоль/л.

Вопрос: Какое нарушение (если есть) имеет место?

Ответ: pH_a в пределах нормы, полностью компенсированный дыхательный ацидоз и артериальная гипоксемия.

4. Спустя несколько недель, пациент доставлен в реанимационное отделение с тяжелой дыхательной недостаточностью, сопровождающейся кашлем, тахипное, обильным потоотделением, цианозом. Данные анализа газового состава крови: $pH_a \sim 7.28$, p_aCO_2 - 72 мм Hg (9.6 кПа), $p_aO_2 = 36$ мм Hg (9.1 кПа), HCO_3^- -33 ммоль/л.

Вопрос: Какое нарушение (если есть) имеет место в данном случае?

Ответ: У больного выраженный частично компенсированный дыхательный ацидоз, тяжелая артериальная гипоксемия.

5. Тому же больному через маску налажена ингаляция воздушно-кислородной смеси с подачей 24% O_2 и через 30 минут взята проба артериальной крови. Результаты: $pH_a - 7.28$, $p_aCO_2 = 74$ мм Hg (9.9 кПа), $p_aO_2 = 44$ мм Hg (5.9 кПа), HCO_3^- -34 ммоль/л.

Вопрос: Какое нарушение превалирует в данном случае?

Ответ: У пациента сохраняется частично компенсированный дыхательный ацидоз с подъемом p_aO_2 практически до исходного уровня. В данный момент нет существенных отклонений КОС от исходного уровня, так как подъем p_aCO_2 незначителен на фоне повышения p_aO_2 на 8 мм Hg после применения кислородной маски.

6. Ингаляция увеличена с подачей 28 % O_2 . Через 30 минут получены следующие данные: $pH_a = 7.29$, $p_aCO_2 = 74$ мм Hg (9.9 кПа), $p_aO_2 - 52$ мм Hg (6.9 кПа), $HCO_3^- - 35$ ммоль/л, $BE = + 6,0$ ммоль/л.

Вопрос: Классифицируйте данное расстройство.

Ответ: У больного все еще имеется частично компенсированный дыхательный ацидоз. Однако, следует отметить как благоприятный факт, что уровень p_aCO_2 остается стабильным, а p_aO_2 продолжает подниматься.

7. Уровень p_aO_2 60 мм Hg не был достигнут, в связи с этим пациенту увеличена ингаляция O_2 до 31 %. Через 30 минут получен еще один анализ: $pH_a = 7.31$, $p_aCO_2 = 72$ мм Hg (9.6 кПа), $p_aO_2 = 62$ мм Hg (8.3 кПа), $HCO_3^- - 35$ ммоль/л. Теперь p_aO_2 превысило уровень 60 мм Hg (8.0 кПа) и пациент оставлен под наблюдением с ингаляцией 31 %

O₂ через маску.

Вопрос: Классифицируйте данное расстройство.

Ответ: У пациента сохраняется частично компенсированный дыхательный ацидоз, вполне соответствующий тому, что можно ожидать в подобном случае.

8. Больной поступил в реанимационное отделение по поводу сердечной недостаточности. При дыхании воздухом в анализе артериальной крови: $pH_a=7.32$, $p_aCO_2=34$ мм Hg (4.5 кПа), $p_aO_2=48$ мм Hg (6.4 кПа), $HCO_3^- = 17$ ммоль/л.

Вопрос: Как Вы определите превалирующее нарушение?

Ответ: Частично компенсированный метаболический ацидоз. Низкий уровень p_aO_2 позволяет полагать, что у пациента возможно возник лактоацидоз.

9. Больному налажена ингаляция 50% кислорода через маску и спустя 30 минут после этого получены следующие результаты анализа газового состава артериальной крови: $pH_a=7.34$, $p_aCO_2 = 38$ мм Hg (5.1 кПа), $p_aO_2 = 62$ мм Hg (8.3 кПа), $HCO_3^- = 20$ ммоль/л.

Вопрос: Определите основное нарушение КОС в данный момент.

Ответ: Некомпенсированный метаболический ацидоз. Следует отметить, что значение pH_a близко к нижней границе нормы. Увеличение HCO_3^- связано, очевидно, с проводимой оксигенацией и уменьшением метаболического лактоацидоза.

10. 36-летний больной доставлен в клинику в связи с передозировкой барбитуратов, Перед этим была рвота. Находится в полубес-сознательном состоянии, дыхание частое поверхностное. При поступлении на фоне дыхания воздухом взята проба артериальной крови. Результаты анализа: $pH_a=7.24$, $p_aCO_2 = 62$ мм Hg (8.3 кПа), $p_aO_2=60$ мм Hg (8.0 кПа), $HCO_3^- = 26$ ммоль/л.

Вопрос: Какие возникли расстройства КОС?

Ответ: Эти данные можно характеризовать как некомпенсированный дыхательный ацидоз. Отсутствие компенсаторной (метаболической) реакции, а также анамнез пациента позволяют предположить, что состояние гиперкапнии развилось остро.

11. 62-летний пациент без заболеваний легких в анамнезе дос-

тавлен в реанимационное отделение с выраженным отеком легких. Анализ КОС артериальной крови: $p_{H_a} = 7.32$, $p_aCO_2 = 34$ мм Hg (4.5 кПа), $p_aO_2 = 45$ мм Hg (6.0 кПа), $HCO_3^- = 17$ ммоль/л, BE = - 8 ммоль/л.

Вопрос: Какое нарушение имеет место?

Ответ: Частично компенсированный метаболический ацидоз.

12. Пациенту назначена оксигенотерапия (50% O_2 через маску) и внутривенно введен фуросемид (лазикс) и бикарбонат натрия. Через 10 минут взята проба артериальной крови и получены следующие данные: $p_{H_a} = 7.35$, $p_aCO_2 = 36$ мм Hg (4.8 кПа), $p_aO_2 = 63$ мм Hg (8.4 кПа), $HCO_3^- = 19$ ммоль/л, BE = - 5 ммоль/л.

Вопрос: Какое нарушение КОС выявляют эти данные?

Ответ: p_{H_a} в пределах нормы. В результате того, что на первичный метаболический ацидоз накладывается компенсаторный дыхательный алкалоз p_{H_a} находится на нижней границе нормы. Компенсированный метаболический ацидоз.

13. В реанимационное отделение поступил больной с бронхиальной астмой в анамнезе. При поступлении обнаружены диспноэ, тахипноэ, диффузные хрипы. Данные анализа крови: $p_{H_a} = 7.52$, $p_aCO_2 = 28$ мм Hg (3.7 кПа), $p_aO_2 = 55$ мм Hg (7.3 кПа), $HCO_3^- = 22$ ммоль/л.

Вопрос: Основное нарушение кислотно-основного состояния:

А Частично компенсированный дыхательный ацидоз

В Частично компенсированный дыхательный алкалоз

С Некомпенсированный дыхательный ацидоз

Д Некомпенсированный дыхательный алкалоз

Ответ : Д

14. Пациент с сердечной недостаточностью, но без заболеваний легких в анамнезе наблюдается в поликлинике. В анализе артериальной крови: $p_{H_a} = 7.36$, $p_aCO_2 = 36$ мм Hg (4.8 кПа), $p_aO_2 = 55$ мм Hg (7.3 кПа), $HCO_3^- = 20$ ммоль/л.

Вопрос: Классифицируйте эти данные:

А Частично компенсированный дыхательный ацидоз

В Некомпенсированный дыхательный ацидоз

С Некомпенсированный дыхательный алкалоз

Д Полностью компенсированный метаболическая ацидоз

Ответ: Д

15. Больной доставлен в реанимационное отделение после попытки утопления. Показатели КОС артериальной крови: $pH_a=7.10$, $p_aCO_2 = 27$ мм Hg (3.6 кПа), $p_aO_2= 44$ мм Hg (5.8 кПа), $HCO_3^- = 8$ ммоль/л.

Вопрос: Данные соответствуют:

А Частично компенсированный метаболический ацидоз

В Частично компенсированный дыхательный алкалоз

С Некомпенсированный дыхательный ацидоз

Д Некомпенсированный дыхательный алкалоз

Ответ: А

16. Вопрос: Состояние, при котором значения pH_a , p_aCO_2 и HCO_3^- ниже нормы, можно трактовать как:

А Частично компенсированный метаболический ацидоз

В Частично компенсированный дыхательный алкалоз

С Некомпенсированный дыхательный ацидоз

Д Некомпенсированный дыхательный алкалоз

Ответ: А

17. Вопрос: Как можно интерпретировать состояние, при котором значения pH_a ,

p_aCO_2 и HCO_3^- превышают нормальные:

А Частично компенсированный метаболический алкалоз

В Частично компенсированный дыхательный ацидоз

С Некомпенсированный дыхательный ацидоз

Д Некомпенсированный дыхательный алкалоз

Ответ: А

Контрольные вопросы

1. Понятие кислоты и основания. Амфотерность.
2. Величина рН, ее связь с концентрацией водородных ионов.
3. Роль CO_2 в поддержании КОС. Транспорт CO_2 .
4. Показатели КОС – АВ, SB, BE.
5. Буферные системы – понятие, принципы их функционирования.
6. Бикарбонатная буферная система, ее роль в поддержании КОС.
6. Гемоглобиновая буферная система, ее роль в поддержании КОС.
7. Физиологические механизмы регуляции КОС, роль дыхательной системы, мочевыделительной системы, печени, ЖКТ.
8. Виды нарушений КОС, классификация.
9. Этиопатогенез, клиника, принципы терапии и характеристика основных показателей кислотно-основного состояния при недыхательном ацидозе.
10. Этиопатогенез, клиника, принципы терапии и характеристика основных показателей кислотно-основного состояния при респираторном ацидозе.
11. Этиопатогенез, клиника, принципы терапии и характеристика основных показателей кислотно-основного состояния при метаболическом алкалозе.
12. Этиопатогенез, клиника, принципы терапии и характеристика основных показателей кислотно-основного состояния при респираторном алкалозе.
13. Сложные нарушения КОС, причины и принципы диагностики

Список литературы

1. Бараш П.Д., Куллен Б.Ф., Стэлтинг Р.К. Клиническая анестезиология : Пер. с англ.- М.: Мед. Лит., 2004.- 592 с.
2. Горн М.М., Хейтц У.И. Водно-электролитный и кислотно-основной баланс. Пер. с англ – С-Пб: «Невский диалект», 2000– 320 с.
3. Забусов А.В. Применение гипертонического раствора натрия хлорида в коррекции артериальной гипотензии у больных с эндогенной интоксикацией // Анестезиология и реаниматология. – 2001. - №2. - с.34-38.
4. Интенсивная терапия : Пер. с англ. / Под ред. А.И.Мартынова. - М.: ГЭОТАР «МЕДИЦИНА», 1998.- 639 с.
5. Курек В.В., Кулагин А.Е., Васильцева А.П. и др. Избранные лекции по анестезиологии и интенсивной терапии детского возраста. В двух томах.– Минск, «Белкан», 2002 - 621 с.
6. Леонтьева Н.В., Дубикайтис А.Ю.. Патопфизиология кислотно-основного состояния. (Методические указания). - Санкт-Петербург. СПбМГУ им. Акад. И.П. Павлова, 1997. – 72 с.
7. Литвицкий П.Ф. Патопфизиология.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.- 752 с.
8. Морган-мл. Дж.Э., Мэгид С. Михаил. Клиническая анестезиология: книга 2-я.- Пер. с англ.- М.: Изд-во «БИНОМ», 2004.- 360 с 4) Зильбер А.П. Клиническая физиология в анестезиологии и реаниматологии. – М.: Медицина, 1984. –480с.
9. Маршалл С. Клиническая биохимия: Пер с англ. – С -Пб: Невский Диалект, 2000- 341 с.
10. Необходимость применения ощелачивающей терапии при СЛР / В.М. Базаров – М: Медицина, Анестезиология и реаниматология, №2, 2000
11. Савченко В.П., Савченко Т.В. Терапия критических состояний. Стратегия и тактика.- М.: ИД “Граница”, 2004.- 320 с.

Содержание

Основные понятия и показатели кислотно-основного состояния	3
Буферные системы организма	12
Бикарбонатная буферная система	12
Фосфатная буферная система	12
Буферная система белков крови	13
Гемоглобиновая буферная система	13
Физиологические механизмы компенсации КОС	15
Дыхательная система	15
Мочевыделительная система	15
Печень	18
Желудочно-кишечный тракт	18
Виды нарушения КОС, причины их возникновения, механизмы компенсации и патогенетически обоснованные пути коррекции	19
Ацидоз	19
Нереспираторный ацидоз	19
Экзогенный ацидоз	20
Метаболический ацидоз	20
Выделительный ацидоз	22
Респираторный ацидоз	24
Алкалоз	25
Нереспираторный алкалоз	25
Респираторный алкалоз	28
Сложные нарушения КОС	30
Алгоритм диагностики нарушений КОС	32
Задачи для самоконтроля	34
Контрольные вопросы	39
Список литературы	40

Учебное издание

**КЛИНИЧЕСКАЯ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ КИСЛОТНО-
ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ**

Учебное пособие

Авторы:

Подоксенов Юрий Кириллович - д-р. мед. наук, профессор кафедры
фундаментальных основ клинической медицины
ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава

Вечерский Юрий Юрьевич – д-р. мед. наук, профессор кафедры
фундаментальных основ клинической медицины
ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава

Рязанцева Наталья Владимировна – д-р. мед. наук, профессор, за-
ведующая кафедрой фундаментальных основ клинической медицины
ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава

Подготовлено к печати в редакционно-издательском отделе
Сибирского государственного медицинского университета

Подписано в печать 29.04.2008
Формат 60 84¹/₁₆. Печать ризограф. Печ. л. 2,625.

Тираж 100 экз. Заказ №
Отпечатано в лаборатории оперативной полиграфии
ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава
634050, Томск, ул. Московский тракт, 2