

# Сбалансированные растворы в инфузионной терапии. Резервная щелочность. Идеальный инфузионный раствор



В.И. Черний

**В своей практике анестезиолог и врач интенсивной терапии часто сталкиваются с двумя основными видами метаболического ацидоза, имеющего различные причины, механизмы формирования и, следовательно, тактику лечения: кетоацидоз и молочнокислый ацидоз. В свою очередь, кетоацидоз разделяется на диабетический и недиабетический [1].**

**Диабетический кетоацидоз** — это комплекс расстройств метаболизма, характеризующийся гипергликемией, ацидозом и кетонемией, который является итогом абсолютной или относительной инсулиновой недостаточности.

Существующие представления об этиологии недиабетического кетоацидоза базируются на понимании главного триггерного фактора, а именно — относительного или абсолютного недостатка углеводов и/или преобладании кетогенных аминокислот и жирных кислот при обеспечении энергетических потребностей организма.

**Лактат-ацидоз** — универсальное патфизиологическое состояние, которое развивается в условиях гипоксии (как острой, так и хронической). Лактат образуется путем расщепления пирувата с помощью фермента лактатдегидрогеназы: пируват + НАД восстановленный = лактат + НАД+[1].

Существуют другие причины метаболического ацидоза: гиперхлоремический, лекарственно-индуцированный, при отравлениях (салицилаты) и т.д.

Несомненный клинический интерес представляет **гиперхлоремический ацидоз**, причины возникновения которого могут быть почечными и внепочечными [2-4].

При простом гиперхлоремическом ацидозе происходят реципрокные изменения концентраций  $\text{HCO}_3^-$  и  $\text{Cl}^-$  и анионный интервал не увеличивается. Повышение анионного интервала свидетельствует о смешанном нарушении кислотно-основного состояния (КОС).

Чтобы выяснить причину гиперхлоремического ацидоза, вычисляют анионный интервал мочи =  $(\text{Na}^+)$  мочи +  $(\text{K}^+)$  мочи —  $(\text{Cl}^-)$  мочи.

Если в моче не повышена концентрация неизменяемых анионов (кетоновых тел, лекарственных средств и их метаболитов), то анионный интервал мочи отражает концентрацию ионов аммония. При повышении их экскреции анионный интервал мочи становится отрицательным, что указывает на внепочечные причины ацидоза (потеря  $\text{HCO}_3^-$  при поносе) [2]. Другой внепочечной причиной гиперхлоремического ацидоза является парентеральное питание с избытком хлоридов аминокислот и недостатком веществ, при метаболизме которых образуется  $\text{HCO}_3^-$  (например, ацетат).

Наиболее вероятная причина гиперхлоремического ацидоза без отрицательного анионного интервала мочи — заболевание почек, например, почечный канальцевый ацидоз. Почечный дистальноканальцевый ацидоз может быть самостоятельным наследственным заболеванием или возникает вторично, например, при синдроме Шегрена или миеломной болезни. После трансплантации почки возможен как проксимальноканальцевый, так и дистальноканальцевый ацидоз. При хроническом отторжении трансплантата чаще возникает дистальноканальцевый ацидоз [5].

Важное значение в развитии гиперхлоремического метаболического ацидоза придает инфузионной терапии, связанной с переливанием больших доз изотонического раствора натрия хлорида. Инфузионные жидкости, не содержащие физиологическое буферное основание (бикарбонат), создают дилуционный ацидоз, поскольку вливание подобного раствора уменьшает концентрацию  $\text{HCO}_3^-$  (буферного основания) во всем внеклеточном пространстве, тогда как парциальное давление  $\text{CO}_2$  (буферной кислоты) остается постоянным. Неконтролируемая инфузионная терапия коллоидными и кристаллоидными плазмозаменителями также способна привести к развитию гиперхлоремического метаболического ацидоза [5].

**Резюмируя вышесказанное, дилуционный ацидоз предскажем и определяется как ятрогенное нарушение, вызываемое разбавлением бикарбоната во всем внеклеточном пространстве, которое может быть связано с гиперхлоремией, если гемодилюция вызвана вливанием гиперхлоремического раствора.**

Для объяснения патогенеза гиперхлоремического ацидоза использована физико-химическая концепция,

предложенная Питером Стюартом в 1983 году, существенно дополняющая традиционный подход, основанный на уравнении Гендерсона-Гассельбаха [6].

Главными задачами механизмов кислотно-основного гомеостаза являются уравнивание скорости выведения ионов  $\text{H}^+$  из организма с темпами их образования (физиологическая регуляция) и буферирование, поддерживающее концентрацию  $\text{H}^+$  в области физиологических значений (физико-химическая регуляция).

Наиболее важный внеклеточный буфер организма — бикарбонатная буферная система, основным уравнением которой является уравнение Гендерсона-Гассельбаха:

$$pH = pK + \lg \frac{[HCO_3^-]}{[H_2CO_3]}$$

Линеаризованная номограмма Зигаард-Андерсена, при помощи которой производится расчет параметров КОС, есть графическое выражение этого уравнения [6]. Поскольку  $pK$  (константа диссоциации угольной кислоты), равная 6,1, является постоянной величиной, организм решает проблему поддержания постоянства  $pH$  за счет регуляции взаимоотношений между числителем и знаменателем. При

$$\frac{[HCO_3^-]}{[H_2CO_3]} = 20/1 \quad pH=7,4.$$

Физиологическая регуляция кислотно-основных расстройств основана на изменении скорости производства и элиминации углекислоты и бикарбоната. Изменение  $p\text{CO}_2$  крови зависит в первую очередь не от интенсивности образования углекислоты, а от работы внешнего дыхания. Что касается бикарбоната, то его концентрация зависит от большего количества факторов: даже при нормальной скорости образования его и утилизации в биохимических процессах и отсутствии препятствий к выведению, концентрация анионов бикарбоната тем не менее может изменяться в широких пределах в зависимости от электролитного состояния крови [6]. Тесная взаимосвязь между метаболическими параметрами кислотно-основного гомеостаза и электролитным статусом среды обусловлена положением о равенстве суммарных зарядов катионов и анионов, именуемым законом электронейтральности.

**Исходя из этого, наилучшим способом оценки анионно-катионного состояния и тесно связанного с ним метаболического звена системы КОС является анализ диаграммы Гэмбла [1], которая служит графическим изображением закона электронейтральности. Применительно к плазме крови диаграмма, выраженная в виде формулы, имеет вид:**

$$[Na^+] + [K^+] + [Ca^{2+}] + [Mg^{2+}] = [Cl^-] + [HCO_3^-] + [Prot^-] + [anion\ gap^-] \quad (\text{мэкв/л}),$$

где:  $[Prot^-]$  — концентрация ионов белка;

$[anion\ gap^-]$  — концентрация неопределяемых анионов.

С учетом

$$[HCO_3^-] + [Prot^-] = BB_{\text{плазмы}},$$

$$BB_{\text{плазмы}} = NBB_{\text{плазмы}} + BE_{\text{плазмы}},$$

$$[K^+] + [Ca^{2+}] + [Mg^{2+}] \approx [anion\ gap^-]$$

формула приобретает вид:

$$[Na^+] = [Cl^-] + NBB_{\text{плазмы}} + BE_{\text{плазмы}},$$

где все члены представлены в молярных концентрационных единицах (ммоль/л).

Как известно,  $NBB_{\text{плазмы}} = 42$  ммоль/л [1]. Таким образом, сопоставляя значения  $[Na^+]$ ,  $[Cl^-]$  и  $BE_{\text{плазмы}}$ , можно оценить электролитные предпосылки формирования той или иной формы кислотно-основного дисбаланса (точнее, его метаболического звена). В первую очередь это касается метаболического алкалоза, поскольку в генезе ацидозов ведущее значение имеют гипоксия, образование патологических кислот и недостаточное выведение нелетучих кислот почками, а не ионные диспропорции. Анион бикарбоната, всегда образующийся в достаточных количествах за счет метаболизма, компенсирует дефицит других анионов при потерях хлоридов или избытке натрия. Роль связующего звена между КОС и электролитным балансом бикарбонат выполняет благодаря своей высокой функциональной гибкости: концентрации «фиксированных» ионов (натрий, калий, хлориды, остаточные анионы) не могут быстро изменяться, тогда как уровень  $\text{HCO}_3^-$  может существенно колебаться в зависимости от дыхания, буферной емкости и наличия катионов.

В 1983 году Стюарт применил другой подход к изучению кислотно-основного состояния, который учитывал изменения ряда переменных, независимо регулирующих  $pH$  плазмы. Согласно Стюарту при оценке КОС выделяют так называемое рабочее пространство: интерстиций, плазма и эритроциты (IPE — Interstitium, Plasma and Erythrocytes). Он предположил, что на  $pH$  плазмы влияют три независимых фактора:  $p\text{CO}_2$ , разность сильных ионов (SID — strong ion difference — представляет собой разность зарядов между сильными катионами (натрий, калий, магний и кальций) и анионами (хлорид, сульфат, лактат и другие) плазмы) и сумма всех отрицательных зарядов слабых кислот плазмы (Atot — представляет собой общую концентрацию стабильных буферов, альбумина, глобулинов и фосфата) [7]. Уравнение Стюарта можно записать в виде, аналогичном уравнению Гендерсона-Гассельбаха:

$$pH = pKi + \log[SID - Atot / (1 + 10^{pKa - pH})] / (S \times p\text{CO}_2)$$

При нормальном значении  $pH$  плазмы альбумин несет слабый отрицательный заряд, который может влиять на буферизацию ионов водорода. То же утверждение верно и для фосфатов, но их концентрация настолько мала, что они не обладают существенным эффектом буферизации. Соответственно, уравнение Стюарта учитывает роль альбумина, фосфата и других буферов в формировании КОС.

Физиологическое значение SID составляет примерно 40 мэкв/л (зависит преимущественно от разности между ионами натрия и хлора). С учетом закона электронейтральности (сумма положительных зарядов равна сумме отрицательных зарядов), величина SID также равна сумме зарядов слабых анионов в организме, а именно бикарбоната ( $\text{HCO}_3^-$ ), альбумината и фосфата. Указанное уравнение для раствора, не содержащего белка и фосфата (Atot = 0 и SID =  $\text{HCO}_3^-$ ), можно представить в виде:

$$pH = pKi + \log([HCO_3^-] / (S \times p\text{CO}_2)),$$

то есть уравнения Гендерсона-Гассельбаха. Хотя оба уравнения одинаковы с математической точки зрения, они отличаются по существу: только в уравнении Гендерсона-Гассельбаха бикарбонат служит единственной

переменной, от которой зависит изменение кислотности, тогда как в уравнении Стюарта этот ион не служит определяющим фактором колебания pH.

Эти различные точки зрения до настоящего времени служат предметом споров в литературе [8, 9]. Тем не менее в уравнении Стюарта отчетливо показана роль альбумина плазмы, уровень которого часто снижается у пациентов отделений интенсивной терапии, в изменении кислотности плазмы.

Более того, если посчитать правильным упрощенное уравнение Стюарта, объяснение развития метаболического ацидоза после введения больших доз изотонического раствора хлорида натрия следующее: так как содержание ионов натрия и хлора в этом растворе одинаково (154 мэкв), SID раствора равна 0. Разбавляя плазму, изотонический раствор натрия хлорида снижает ее SID (в норме равную 40 мэкв/л), что автоматически приводит к снижению pH. **С этой точки зрения, «сбалансированные» плазмозаменители должны иметь SID 40 мэкв/л. Однако уравнение Стюарта показывает, что разведение плазмы изотоническим раствором натрия хлорида также снижает Atot путем снижения общего альбумина, что приводит к повышению pH. SID «сбалансированного» плазмозаменителя должна, следовательно, составлять около 24 мэкв/л, при этой разнице будет компенсирован алкалоз, связанный со снижением Atot [10].**

Следовательно, физико-химическая концепция, предложенная Питером Стюартом, объясняет патогенез инфузионного гиперхлоремического метаболического ацидоза. SID изотонического солевого раствора равна нулю, вливание его в больших количествах приведет к «разбавлению» SID плазмы и снижению значения pH. Таким образом, метаболический гиперхлоремический ацидоз — это снижение SID плазмы, связанное с увеличением концентрации хлорида. Более того, уравнение Стюарта показывает, что инфузия изотонического солевого раствора также приведет к разбавлению альбумина и снижению Atot, что способствует росту pH. В соответствии с уравнением Стюарта физиологический раствор с SID 40 мэкв/л приведет к развитию метаболического алкалоза. Как показали Morgan и Venkates (2007), для исключения такого рода эффектов сбалансированный раствор должен иметь SID равную 24 мэкв/л [7]. Следует отметить, что сбалансированные растворы, содержащие органические анионы (например, лактат, ацетат, глюконат, пируват или малат) в условиях in vitro имеют SID равную 0, как и изотонические солевые растворы. In vivo метаболизм этих анионов повышает SID и снижает осмолярность раствора.

Несмотря на наличие разнообразных по составу и свойствам полиионных растворов для внутривенного введения, 0,9% раствор натрия хлорида остается наиболее часто используемым электролитным раствором для инфузионной терапии. Однако известные отрицательные свойства так называемого физиологического раствора привели к поиску сбалансированного раствора, который избавляет от риска ятрогенных нарушений. Сбалансированный электролитный раствор должен иметь ионную структуру, аналогичную плазме, быть изотоничным по отношению к плазме, достигая физиологического кислотно-основного баланса с бикарбонатными или метаболизирующимися анионами.

Установлено, что при введении пациенту любая инфузионная жидкость, не содержащая бикарбонатный ион ( $\text{HCO}_3^-$ ), создает дилуционный ацидоз. Причем степень дилуционного ацидоза зависит от введенного объема и скорости вливания. Важным показателем инфузионного раствора является потенциальный избыток оснований (BEpot, ммоль/л), показывающий количество бикарбонатного иона ( $\text{HCO}_3^-$ ), которое потенциально может поглощаться или высвобождаться в организме после введения и метаболизма носителей резервной щелочности (метаболизируемых анионов). Эта величина получается путем добавления BE крови (24 ммоль/л) со знаком минус к сумме метаболизируемых анионов в растворе, принимая в расчет их валентность. Поэтому BEpot был определен в 2002 году и применен к большому количеству инфузионных растворов [7]. Таким образом, потенциальный избыток оснований (BEpot, ммоль/л) сбалансированного раствора должен стремиться к 0 ммоль/л.

Поскольку бикарбонат с трудом можно поддерживать в стабильном состоянии в обычных инфузионных растворах или хранить во флаконах, в большинстве растворов он был заменен так называемыми предшественниками бикарбоната. Кроме того, бикарбонат натрия нельзя использовать в инфузионных растворах, содержащих кальций, или смешивать с ним, поскольку быстро образуется осадок карбоната кальция.

Дилуционный ацидоз можно предотвратить, используя адекватные концентрации предшественников бикарбоната — метаболизируемых анионов для замещения  $\text{HCO}_3^-$ . В качестве метаболизируемых оснований

(носителей резервной щелочности) могут использоваться следующие анионы органических кислот: ацетат (уксусная кислота), лактат (молочная кислота), глюконат (глюкуроновая кислота), малат (яблочная кислота) и цитрат (лимонная кислота). Поглощая в процессе метаболизма ионы  $\text{H}^+$  и кислород, эти анионы метаболизируются в неповрежденной печени (в основном лактат) или в мышцах (в основном ацетат и малат) с получением  $\text{HCO}_3^-$ .

При pH 7,40 угольная кислота ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ) является единственным источником ионов  $\text{H}^+$  для организма (при поступлении в низкой концентрации 1,2 ммоль/л  $\text{H}_2\text{CO}_3$  может свободно синтезироваться из  $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ ). Следовательно,  $\text{HCO}_3^-$  высвобождается в эквивалентных количествах. Из каждого моля окисленного ацетата, глюконата или лактата получается один моль бикарбоната, тогда как при окислении каждого моля малата или цитрата получается 2 или 3 моля бикарбоната соответственно [6].

Если инфузионная жидкость содержит метаболизируемые анионы в концентрациях, превышающих недостаток бикарбоната, вероятным последствием будет инфузионно-индуцированный алкалоз, называемый реактивным алкалозом.

В статье Tavegnieг и соавт. (2010) отмечено, что в последнее время больше внимания уделяют так называемым сбалансированным растворам и сбалансированным коллоидным растворам. Чрезмерное использование изотонического раствора приводит к развитию гиперхлоремического ацидоза, который считают возможным побочным эффектом использования всех жидкостей на основе изотонического раствора. Смертность, связанная с использованием этих препаратов, служит в настоящее время предметом дискуссий. Этот эффект обладает средней выраженностью и длится относительно недолго, минимизировать вероятность возникновения подобного побочного эффекта можно, используя коллоидные растворы. **К настоящему времени не получено доказательств, свидетельствующих в пользу систематического использования полностью «сбалансированной» стратегии инфузионной терапии. Наконец, в настоящее время не существует «идеального» заместителя плазмы [11].**

Использование только кристаллоидных растворов связано с повышенным риском увеличения объема межклеточной жидкости, что может привести к органной недостаточности при проведении анестезии и интенсивной терапии. Длительное использование больших объемов коллоидных растворов связано с повышенным риском развития различных побочных эффектов, при наличии показаний они должны применяться только в рекомендуемых дозировках [12].

Актуальным является вопрос об оптимизации процесса доставки кислорода к тканям, который также оказывает влияние на прогноз, особенно у тяжелобольных пациентов. Однако показания к использованию методов улучшения доставки кислорода, продолжительность их применения и необходимые препараты необходимо очень внимательно оценивать, так как чрезмерная оптимизация может привести к неблагоприятным последствиям [13].

Общепризнано, что гиперхлоремический гиперволемический ацидоз — это побочный эффект от проведения инфузионной терапии изотоническими растворами кристаллоидов в больших объемах. Эффект кратковременный и обратимый, его развития легко избежать, заменив часть кристаллоидов на коллоиды. Отсутствуют достоверные сведения о влиянии данного побочного эффекта на функцию почек, систему свертывания, кровопотерю, функцию ЖКТ [14].

Гиперхлоремический гиперволемический ацидоз довольно подробно был описан в British Consensus Guidelines, посвященном инфузионной терапии у хирургических больных [15]. В данном руководстве абсолютно четко указано (2011): «...Вследствие риска развития гиперхлоремического ацидоза при возмещении потерь жидкости или проведении массивной инфузионной терапии кристаллоидами необходимо использовать сбалансированные растворы, например Рингера лактат, ацетат или раствор Хартмана вместо 0,9% NaCl за исключением случаев гипохлоремии, например, при рвоте или назогастральном дренировании» [15].

Разница в количестве хлоридов и SID между кристаллоидными инфузионными средами является клинически значимой, и оптимальная SID для проведения инфузионной терапии составляет 24 мэкв/л [7].

Физиологический раствор представляет собой раствор с повышенным содержанием хлоридов и SID = 0. Используемый как альтернатива раствор Рингера содержит дополнительные соли калия и кальция, а также еще большее количество хлоридов, что ограничивает его роль в интенсивной терапии.

Из сбалансированных кристаллоидных растворов приоритетное значение имеет лактатный раствор Рингера, который настоятельно рекомендуется для проведения

инфузионной терапии при таких тяжелых заболеваниях, как сепсис и септический шок [18–20]. Лактатный раствор Рингера эффективно применяется для коррекции нарушений водно-электролитного баланса при дегидратации вследствие потери жидкости при диарее, при недостаточном поступлении жидкости в организм, желчных и кишечных свищах, а также для восстановления водно-электролитного баланса при подготовке больных к оперативному вмешательству и в послеоперационный период, при метаболическом ацидозе. Важным преимуществом лактатного раствора Рингера является многолетний положительный опыт клинического применения.

## Заключение

В последнее время все большее внимание уделяется так называемым сбалансированным электролитным растворам. Коллоиды, которые традиционно растворялись в изотонической солевой среде, в настоящее время активно готовятся в сбалансированных средах электролитов.

Считается, что «идеальный» солевой кристаллоидный раствор должен обладать максимально близким к плазме крови здорового человека составом, то есть быть сбалансированным.

Идеальный электролитный раствор создается наподобие плазмы крови: имеет физиологическую ионную структуру, аналогичную плазме в переводе на натрий, калий, кальций, магний, хлорид; изотоничен по отношению к плазме; достигает физиологического кислотно-основного баланса с бикарбонатными или метаболизирующимися анионами; отсутствует риск ятрогенных осложнений за исключением возможности возникновения перегрузки системы кровообращения объемом вводимой жидкости.

Таким образом, идеальный электролитный раствор по отношению к плазме крови является изоволемичным (60–70 мл/кг), изоидричным (pH=7,38–7,42), изоонкотичным (25–30 мм рт. ст.), изоионичным (поддержание концентраций катионов и анионов), изотоничным (285–295 мосм/л).

Предполагается, что введение в сосудистое русло больного такого сбалансированного раствора избавляет от риска ятрогенных электролитных и кислотно-основных нарушений за исключением потенциально возможной объемной перегрузки. Данный сбалансированный раствор предотвращает развитие дилуционного ацидоза за счет введения в сосудистое русло пациента адекватных концентраций предшественников бикарбоната — легко метаболизируемых в организме (печень, мышцы и др. ткани) анионов малата и ацетата. Кроме того, этот процесс не зависит от функционального состояния печени, так как метаболизм малата и ацетата происходит и в мышечной ткани.

Учитывая, что метаболический ацидоз, вызванный введением большого объема изотонического раствора хлорида натрия, действительно возникает, кажется правомерным введение «сбалансированных» кристаллоидных растворов в качестве дополнения или замены изотоническому раствору при наличии у пациентов ацидоза, гиперхлоремии и значительного нарушения функции почек.

С другой стороны, в настоящее время нет доказательств улучшения клинического прогноза, которые могли бы свидетельствовать в пользу систематического перехода на полностью «сбалансированную» инфузионную терапию.

Также нет причин предполагать, что современные «сбалансированные» плазмозаменители обладают лучшим соотношением осмолярности, pH и хлорида сыворотки, чем классическая комбинация «лактат-сбалансированного» кристаллоидного и коллоидного растворов.

Поэтому 19-й Примерный перечень основных лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от апреля 2015 г. рекомендует натрия лактат и комплексные растворы с ним (п. 26.2) в качестве средства для коррекции нарушений водного и электролитного баланса [21]. Стоит упомянуть, что данный перечень представляет собой список приоритетных лекарственных средств базовой системы здравоохранения, в котором перечислены наиболее эффективные, безопасные и экономически рациональные лекарственные средства, в частности лактатный раствор Рингера.

**Наконец, до настоящего времени не обнаружен «идеальный» состав «сбалансированного» плазмозаменителя. Только будущее покажет, существуют ли различия в отношении побочного эффекта и клинических исходов (не обязательно связанные только с кислотностью плазмы) между доступными в практике препаратами, что может позволить сформулировать более определенные показания к применению [10].**