

Торшин В.А.

## ИЗМЕРЯЕМЫЕ И РАСЧЕТНЫЕ ПАРАМЕТРЫ АНАЛИЗА ГАЗОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ. КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ АНИОННОГО ПРОМЕЖУТКА

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Torshin V.A.

### MEASURED AND DERIVED PARAMETERS OF BLOOD GAS ANALYSIS FOR CRITICALLY ILL PATIENTS. ANION GAP ESTIMATION

Russian Medical Academy of Postgraduate Education

#### Резюме

Небольшой обзор, включающий краткую историческую справку по истории анализа газового состава крови, посвящен такому расчетному параметру, как анионный промежуток. Обсуждается клиническая значимость параметра при различных патологических состояниях. Описывается роль анионного промежутка в диагностике D-лактацидоза, который развивается при синдроме короткой кишки.

**Ключевые слова:** анионный промежуток, D-лактацидоз

#### Abstract

Article includes short historical review concerning blood gas analysis and mainly dedicated to such derived parameter as anion gap. Meaning of parameter in different critical situations is discussed. Pictured role of parameter for diagnostics of such syndrome as D-lactacidosis.

**Key words:** anion gap, D-lactacidosis

Современная лабораторная экспресс-диагностика неотложных состояний насчитывает чуть более 60 лет. Точкой отсчета можно считать 1952 г. – пик пандемии полиомиелита, сопряженный с массовым поступлением больных с бульбарным параличом, т.е. больных с острой дыхательной недостаточностью. Трагедия стала стимулом для развития двух стыковых областей медицинской практики: анализа газов крови и кислотно-основного состояния и респираторной поддержки.

Знаменательно, что первые попытки оценить критическое состояние с помощью лабораторных показателей в крови пациента ознаменовались ошибочным суждением. Состояние больных, погибавших на фоне бульбарного паралича и дыхательных нарушений, было расценено как **острый парадоксальный метаболический алкалоз**. Основной причиной ошибочного суждения было технологическое несовершенство методов оценки: например, только на основании такого косвенного параметра, как общее содержание двуокиси углерода в крови:



где  $cHCO_3^-$  – концентрация бикарбоната в плазме цельной крови, в норме равная около 24 ммоль/л;  $\&$  – коэффициент растворимости в крови  $CO_2$ , равный 0,03;  $pCO_2$  – парциальное давление двуокиси углерода в крови, в норме около 40 мм рт. ст.

Таким образом,  $ctCO_2 = 24 + 1,2 = 25,2$  ммоль/л.

Этот расчетный параметр у больных, погибавших на фоне бульбарного паралича, был значительно выше нормального. Поскольку основным компонентом  $ctCO_2$  является щелочная составляющая  $cHCO_3^-$ , состояние и расценивали как **парадоксальный метаболический алкалоз**.

Почему **парадоксальный**? Потому что пациенты погибали на фоне клинических проявлений острой гипоксии, фактически асфиксии, что в соответствии с пониманием физиологии, биохимии человеческого организма должно сопровождаться развитием **гипоксического ацидоза** [1]. Точки над «i» расставило создание анализаторов с элек-

тродами, напрямую измеряющими в цельной крови концентрацию ионов водорода  $cH^+$  или ее математическое выражение рН и парциальное давление двуокиси углерода в крови  $pCO_2$ . Запредельный рост  $pCO_2$  (40–60–80–100–120 мм рт. ст.) и параллельное снижение рН подтвердили состояние как **острый респираторный ацидоз**, требующий в первую очередь проведения адекватной респираторной поддержки. Это стало стимулом для создания аппаратов для принудительной вентиляции легких, мешков Амбу с реверсивным клапаном и др.

Последующие 60 лет развития ознаменовались созданием современных автоматических анализаторов газов крови и кислотно-основного состояния (КОС) с возможностью измерения в пробе крови объемом менее 100 мкл до 17 параметров и получения более 40 расчетных параметров.

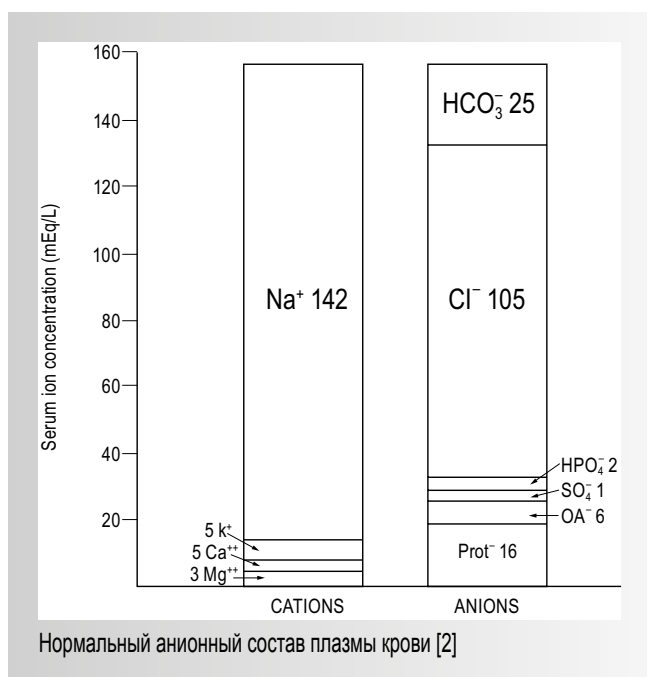
Принципы лабораторной экспресс-диагностики предполагают, что каждый параметр является инструментом в руках лечащего врача. Примером незаслуженно забытого параметра может служить так называемый анионный промежуток, или анионный или резидуальный остаток. Необходимо подчеркнуть, что терминологическая путаница дискредитирует параметр. В англоязычной медицинской литературе параметр обозначен единым термином «anion gap» (или аббревиатурой AG). Параметр рассчитывается в соответствии с физико-химическим

законом электронейтральности наших жидких сред: внутриклеточной, внеклеточной, плазмы крови. Иными словами, сумма катионов должна быть равна сумме анионов.

В клинической практике с созданием ион-селективных электродов мы с достаточной степенью точности измеряем два основных катиона –  $cK^+$  и  $cNa^+$ . Из анионного состава мы измеряем  $cCl^-$  и получаем расчетный параметр  $cHCO_3^-$ . Неизмеряемые анионы (в основном отрицательно заряженные белки, см. рис.) и определяют анионный промежуток (anion gap, AG). В практике применяются два уравнения: с учетом  $cK^+$  или с учетом только  $cNa^+$ . Референсный интервал в первом случае составляет 12–20 ммоль/л, во втором случае – 8–16 ммоль/л. Изменения анионного промежутка за пределы референсного диапазона часто встречаются у госпитализированных больных. Чаще встречается увеличенный анионный промежуток, что было подтверждено работой P. Lolekha и соавт. [3], исследовавших 6868 проб крови госпитализированных больных. Увеличенный анионный промежуток зафиксирован в 37,6% случаев по сравнению с 2,9% снижения анионного промежутка.

**Каковы основные причины снижения анионного промежутка?**

В норме сумма отрицательно заряженных протеинов значительно превалирует над положительно заряженными, обеспечивая, в соответствии с данными Feldman и соавт. [4], до 80% анионного промежутка. Поскольку доминирующим белковым анионом в плазме является альбумин, выраженная гипоальбуминемия будет сопровождаться снижением анионного промежутка вплоть до 0 и даже отрицательных значений. Feldman и соавт. определили соответствие снижения альбумина на 10 г/л с уменьшением анионного промежутка на 2,3 ммоль/л. Второй по частоте встречаемости причиной снижения анионного промежутка является рост протеинов с положительным зарядом, например, иммуноглобулинов класса G (IgG) при миеломной болезни. Повышение поликлональных IgG при ВИЧ-инфекции также будет сопряжено со сниженным анионным промежутком [5]. Передозировка препаратов лития при лечении психиатрических заболеваний тоже будет приводить к снижению анионного промежутка.



**Таблица 1.** Причины снижения анионного промежутка [2]

<b>Наиболее частые</b>
Гипоальбуминемия
<b>Менее частые</b>
IgG-парапротеинемия при миеломной болезни
Повышение поликлональных IgG
Передозировка лития
<b>Редко встречаемые</b>
Гиперкальциемия
Гипермагниемия

### Каковы патологические причины увеличения анионного промежутка?

Теоретически рост анионного промежутка возможен как вследствие снижения неизмеряемых катионов, так и вследствие роста неизмеряемых анионов. В клинической практике гораздо чаще рост анионного промежутка является следствием увеличения неизмеряемых анионов при метаболическом ацидозе. Первичным результатом метаболического ацидоза является снижение  $\text{sHCO}_3^-$  вследствие буферирования поступающих патологических кислот. Также возможны прямые потери  $\text{HCO}_3^-$  или неадекватная регенерация  $\text{HCO}_3^-$  в почках. Поддерживать электронейтральность при снижении  $\text{sHCO}_3^-$  можно, в частности, за счет роста  $\text{sCl}^-$  – в этом случае развивается гиперхлоремический метаболический ацидоз с нормальным анионным промежутком. Гораздо чаще в интенсивной практике электронейтральность обеспечивается неизмеряемыми патологическими анионами. Параллельно развивается гипохлоремия – анион хлора как бы освобождает место для патологических анионов. В этом случае развивается гипохлоремический метаболический ацидоз с увеличенным анионным промежутком.

Наиболее частым вариантом метаболического ацидоза в интенсивной практике повсеместно признан лактацидоз. Аккумуляция молочной кислоты как маркера гипоксии тканей сопровождается снижением  $\text{sHCO}_3^-$  и, параллельно, развитием гипохлоремией. При этом значения анионного промежутка достигают значений  $>20$  ммоль/л. Корреляция роста лактата и анионного промежутка так высока, что ряд авторов предлагает использовать анионный промежуток в качестве скрининг-теста

**Таблица 2.** Причины развития гиперхлоремического метаболического ацидоза с нормальным анионным промежутком [2]

Диарея
Панкреатическая, кишечная, билиарная фистулы
Почечный канальцевый ацидоз
Отравление хлоридом аммония ( $\text{NH}_4\text{Cl}$ )
Адреналовая недостаточность (гипоальдостеронизм)

**Таблица 3.** Основные причины увеличения анионного промежутка [2]

<b>С развитием метаболического ацидоза</b>
Почечная недостаточность
Диабетический кетоацидоз
Голодание
Алкогольный кетоацидоз
Лактацидоз
Отравление этиленгликолем
Отравление метанолом
Отравление толуолом
<b>Другие состояния</b>
Гиперальбуминемия
Метаболический алкалоз
IgA-миелома

роста молочной кислоты у пациентов в критическом состоянии с тем или иным видом гипоксии тканей (кардиогенный, травматический, геморрагический шок, хирургический, ожоговый и другие виды сепсиса) [6].

Избыточное накопление кетокилот как осложнение сахарного диабета, голодания, отравления алкоголем и др. является второй по частоте встречаемости причиной развития метаболического ацидоза, так называемого кетоацидоза. По аналогии с лактацидозом развивается гипохлоремический метаболический ацидоз с увеличенным анионным промежутком. Метаболические изменения при отравлении метанолом и этиленгликолем также приводят к подобному типу метаболического ацидоза. В отличие от IgG-миеломы миелома с отрицательно заряженными парапротеинами – IgA-миелома приводит к повышению анионного промежутка.

Учитывая рассчитываемый характер анионного промежутка, в интерпретации его изменений существуют тонкости и подводные камни, требующие

более подробного объяснения. В этом плане может быть полезен подробный обзор, представленный авторами Kraut и Madias в 2007 г. в «Clinical Journal of The American Society of Nephrology» [7].

В заключение нашего обзора позвольте привести пример того, насколько полезен анионный промежуток в оценке такого сложного состояния, как D-лактацидоз.

Лактат-анион, получаемый при диссоциации молочной кислоты – конечного продукта анаэробного гликолиза, существует в двух стереоизоформах: левовращающий изомер L-лактат и правовращающий D-лактат. В организмах позвоночных, в том числе человека, представлен преимущественно L-лактат. Целый ряд бактерий, ферментирующих углеводы, содержит D-лактат. Например, *Lactobacillus* spp, колонизирующая толстый кишечник при обширных резекциях тонкого кишечника. В норме в крови человека может содержаться незначительное количество D-лактата в диапазоне 5–20 мкмоль/л. Тысячекратное повышение концентрации D-лактата – до 3 ммоль/л – приводит к развитию D-лактацидоза со снижением рН ниже 7,35. Для метаболизации D-лактата до пирувата требуется D-лактатдегидрогеназа, не вырабатываемая

позвоночными, в том числе человеком. В свою очередь D-лактат обладает выраженным токсическим действием на центральную нервную систему, приводя к осложнениям, вплоть до коматозного состояния. Какова наиболее частая причина развития D-лактацидоза? Это синдром короткой кишки, развивающийся после массивных резекций тонкого кишечника. В норме метаболизация углеводов происходит на уровне тонкого кишечника. При удалении его значительных участков углеводы попадают в толстый кишечник, приводя к его колонизации бактериями типа *Lactobacillus* spp, продуцирующими D-лактат. Иными словами, развивается картина D-лактацидоза с рН<7,35 и нормальным значением лактата, измеренного L-лактат-электродом анализатора газов крови. Диагностическим сигналом для лечащего врача остается только значительное **повышение анионного промежутка – гораздо >20 ммоль/л.**

Надеюсь, наш небольшой обзор, посвященный анионному промежутку, продемонстрировал его клиническую значимость. Практически каждый из более чем 40 расчетных параметров достоин детального обсуждения, подтверждающего их роль в качестве инструментов в руках лечащего врача.

## Список литературы

1. Astrup P., Severinghaus J. The History of Blood Gases, Acids and Bases. – Munksgaard, 1986.
2. Higgins C. Clinical aspects of the anion gap. – 2009; www.acutecaretesting.org.
3. Lolekha P., Lolekha S. Value of the anion gap in clinical diagnosis and laboratory evaluation // Clin. Chem. 1983. Vol. 29. P. 279–283.
4. Feldman M., Soni N., Dickson B. Influence of hypoalbuminemia or hyperalbuminemia on the serum anion gap // J. Clin. Lab. Med. 2005. Vol. 146. P. 317–320.
5. Al-Aly Z., Valdez H., Moiz A. et al. Evaluation of serum anion gap in patients with HIV // J. Nephrology. 2007. Vol. 20. P. 727–730.
6. Berkman M., Ufberg J. et al. Anion gap as a screening tool for elevated lactate in patients with increased risk of developing sepsis in the emergency department // J. Emerg. Med. 2007. Vol. 36. P. 391–394.
7. Kraut J., Madias N. Serum anion gap: its uses and limitations in clinical medicine // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2007. N 2. P. 162–174.

## Авторы

Контактное лицо:

**ТОРШИН**

**Владимир Александрович**

Кандидат медицинских наук, доцент кафедры биохимии РМАПО, Москва.

125167, Москва, Ленинградский проспект, д. 37/9, 4-й подъезд, 1-й этаж.

Тел.: +7 (985) 920-85-59. E-mail: vatorshin@mail.ru, Vladimir.torshin@radiometer.ru.