

О карбонатном числе плазмы крови, как показателе щелочного запаса¹⁾.

Ассистента В. Ф. Якимова.

Всякий биологический процесс протекает при известной реакции среды. Каждому ферменту, энзиму, гормону свойствен характерный *optimum* действия, стоящий в тесной зависимости от реакции окружающей жидкой среды. Это относится как к простейшим, так и к сложным организмам животного мира. Можно сказать, что функция как отдельной клетки, так и целой системы органов и всего организма зависит от сохранения этого *optimum'a* реакции среды. При изменении этой реакции нарушается и функция, результатом чего является то или другое отклонение от нормы, то или другое болезненное состояние.

Давно уже был известен факт, что жизнь млекопитающего связана с слабо-щелочной реакцией крови, и давно уже было подмечено, что организм стойко удерживает реакцию крови в определенных границах. С другой стороны еще старыми клиницистами было отмечено, что некоторые болезненные состояния зависят от интоксикации известными, а может быть еще и неизвестными кислотами, на почве производимого ими в организме нарушения равновесия кислот и оснований. Но только в последнее время, когда, благодаря успехам физической химии, стало возможно знание основных физико-химических положений о механизме внутренней регуляции ионного равновесия в здоровом организме, сделалась до некоторой степени понятна для клинициста сущность болезненных процессов, в основе которых лежит нарушение кислотно-щелочного равновесия.

За последнее время в клинической патологии снова выплывает ряд вопросов, являющихся как-бы откликами старой гуморальной патологии, поскольку объектом исследования являются здесь соки организма, состав их в здоровом состоянии и изменения этого состава во время болезни. Снова внимание клиницистов сосредоточивается на изучении физико-химических процессов жидких тканей, соков организма, но эти соки рассматриваются не как нечто самодовлеющее (дискразии старых авторов), а в тесной зависимости от клетки, которая является основой всех изменений в жидкостях, протекающих в межклеточных пространствах. Снова выдвигается вопрос о существовании в организме патологических кислот и об их значении, вопрос об ацидозе, когда-то, подобно многим другим клиническим проблемам, после стадии расцвета сданный в архив.

Та или другая реакция содержащейся в организме жидкости, а, следовательно, и крови, обуславливается содержанием в ней свободных

¹⁾ Доложено в Обществе Врачей при Каз. У-те 12/ХІІ 1925.

„активных“ ионов H , сообщающих ей кислую реакцию, и свободных гидроксил-ионов (OH'), сообщающих среде щелочную реакцию. Концентрация свободных ионов зависит от степени диссоциации электролита. По предложению Sörensen'a реакцию всякой жидкости выражают через Ph —т. наз. водородный показатель, являющийся отрицательным логарифмом концентрации водородных ионов: $(H')=10-Ph$; $Ph=lg(H')$. $Ph=7$ является нейтральным пунктом: жидкости с Ph меньше 7 бывают щелочной реакции, а больше—кислой.

Многие исследователи, — Hoeber, Friedenthal, Fraenkel, Schulz, Michaëlis, Benedict, Hassebach und Lundsgaard, — изучая вопрос о реакции крови у животных и людей, как больных, так и здоровых, электрометрическим методом и методом индикаторов, нашли, что кровь и сыворотка—почти абсолютно нейтральные жидкости с незначительным сдвигом в сторону щелочности. Ph венозной крови человека при 38 C, по Michaëlis'y, равняется 7,35—7,38. Живой организм, благодаря сложному регуляторному механизму, очень стойко удерживает в определенных узких границах актуальную реакцию крови. При точном рассмотрении физико-химических отношений установлен факт, что некоторое накопление патологических кислот в организме может не вести к непосредственно измеримому, даже электрометрическим методом, изменению кислотности крови, причиняя в то же время нарушение физических и химических процессов в организме.

Одним из факторов, регулирующих ионное равновесие и поддерживающих концентрацию H' -ионов на определенной высоте, является прежде всего сама кровь. Кровь, являясь в смысле реакции раствором $NaHCO_3$ (бикарбоната), содержащим в форме белковых тел слабые кислоты, представляет из себя т. наз. „буферную систему“, которая при незначительной концентрации активных гидроксил-ионов (OH') обладает огромным запасом потенциальных ионов этого сорта, в виде своих фосфатов и бикарбонатов, благодаря чему Ph ее не изменяется при прибавлении незначительных количеств кислоты, — таких количеств, от которых концентрация H -ионов дистиллированной воды или физиологического раствора $NaCl$ может значительно изменяться. С другой стороны такие растворы обладают большой способностью к поглощению CO_2 . Углекислота в них содержится частью в физически растворенном состоянии, зависящем от парциального давления CO_2 данного объема крови и окружающей атмосферы, а частью в химически связанном состоянии, в форме $NaHCO_3$. Количество химически связанной углекислоты— $NaHCO_3$ —будет зависеть как от парциального давления CO_2 , так и от количества и силы имеющихся в крови других кислотных субстанций, или, другими словами, от имеющейся в данный момент концентрации H -ионов, которая в каждый данный момент всецело зависит от суммы органических кислот и углекислоты.

На основании способности крови к поглощению CO_2 целый ряд авторов, — Walter и Myer, Minkowski, Kraus, Morawitz и Walker, Elmendorf, — нашли, что, если в крови появляются кислотные субстанции экзогенным (Walter) или эндогенным путем, от усиленного-ли их образования при работе (Morawitz и Walker), или от недостаточного выделения (перевязка мочеточников, Elmendorf), то связывающая способность щелочей крови по отношению к CO_2 значительно понижается, так как для поддержания при вышеупомянутых условиях

ионного равновесия щелочь крови должна нейтрализовать образующиеся кислоты, а избыток CO будет удаляться. Это состояние, т. наз. гипокапнии, может служить мерилем нарушения обмена в сторону кислотности, ацидоза, тогда как актуальная реакция крови может остаться без изменения,—изменится только щелочной запас организма, т. е. количество щелочи, необходимое для связывания свободной CO_2 . В конечном итоге получится так называемый компенсированный ацидоз Henderson'a (Delore).

В случае недостатка щелочного запаса организма, недостатка внутренней регуляции для нейтрализации циркулирующих в крови эндогенно образующихся кислот, как, напр., при диабете и уремии, на помощь является новый фактор регуляции ионного равновесия—усиленная легочная вентиляция, большое Kussmaul'евское дыхание (Straub), благодаря которому избыток CO_2 удаляется, и концентрация H-ионов устанавливается на нормальной величине. Этот регуляторный процесс может протекать так быстро, что изменение активной реакции крови не может быть измерено ни при диабетической коме, ни при уремии (Goël), понижение же щелочного запаса организма ясно покажет нарушение обмена в сторону кислотности.

Физиологическое состояние щелочей, главными представителями которых в кровяной плазме являются бикарбонаты, стоит в прямой зависимости от напряжения CO_2 крови. По Henderson'у и Michaëlis'у (цит. по Porges'у) в крови существует соотношение: $\frac{\text{CO}_2}{\text{NaHCO}_3} = K$, т. е.

содержание NaHCO_3 плазмы растет и падает в зависимости от напряжения CO_2 , и при нормальном содержании NaHCO_3 дыхание заботится о постоянном напряжении CO_2 ; следовательно, в конечном итоге содержание бикарбонатов крови будет зависеть от количества и силы находящихся в данный момент в крови других кислотных субстанций. Таким образом уменьшенное количество щелочей будет указывать на ацидоз, который здесь должен пониматься не как увеличенная кислотность крови, а как уменьшение щелочей, главным образом NaHCO_3 , параллельно которому падает напряжение CO_2 , актуальная же реакция крови остается без изменения. Следовательно, если определять содержание химически связанной CO_2 крови (NaHCO_3) в различных пробах крови при одних и тех же условиях, при одной и той же упругости, то полученные данные могут служить ясным показателем, в какую сторону изменен обмен, в сторону ли ацидоза, или в сторону алколоза; другими словами, пробы крови, содержащие меньше связанной CO_2 (NaHCO_3), будут содержать больше других кислотных субстанций, и наоборот.

В № 51 Münch. med. Woch. за 1920 г. Rohonyi в статье „Das Problem der Azidose und eine neue Prüfung an dieselbe in kleinen Blutmengen“ предложил довольно простой метод определения карбонатного числа плазмы крови для суждения с кислотно-щелочном равновесии организма. Принцип метода покоится на следующих теоретических обоснованиях:

Атмосферный воздух обладает постоянным содержанием CO_2 , которое равно 0,04%. Если приводить напряжение CO_2 крови в равновесие с упругостью CO_2 воздуха, то можно добиться всегда одинаковой упругости CO_2 разных проб крови без восстановления и анализирования смеси газов и без работы с особыми тонометрическими сосудами (метод Morawitz'a

и Walker'a), т. е. всегда придется определять содержание связанной CO_2 крови при одном и том же напряжении в 0,3 мм. CO_2 .

Вторым важным упрощением в методе Rohonyi является определение связанной CO_2 крови данной пробы титрометрическим путем.

При упругости CO_2 в 0,3 мм. вся связанная CO_2 крови находится исключительно в форме бикарбоната, концентрация которого приблизительно достигает 0,01—0,02 Mol. (Rohonyi). Бикарбонат (NaHCO_3), кроме белка, есть единственное вещество, связывающее кислоты в сыворотке, свободного Na_2HCO_4 в сыворотке самые большие следы, и, следовательно, по удалении белка содержание NaHCO_3 в сыворотке может быть определено алкалиметрически в присутствии соответствующего индикатора.

Индикатор должен удовлетворять двум условиям: 1) чувствительно реагировать в 0,01 Mol. растворе бикарбоната, 2) не изменяться от освобождающейся углекислоты при титровании бикарбоната кислотой. Таким требованиям вполне удовлетворяет Alizarinroth (ализарин-сульфоокислый натр), в присутствии которого 1 куб. с. 0,01 Mol'арного раствора NaHCO_3

может быть протитрован $\frac{0,01}{n} \text{HCl}$ с точностью, которая может быть нарушена только ошибками в счете. В присутствии 83% алкоголя чувствительность индикатора не нарушается, и, в то же время, 83% алкоголь полностью растворяет количество бикарбонатов, содержащихся в сыворотке.

Практическое выполнение определения карбонатного числа плазмы, которое Rohonyi обозначает С, таково: кровь в количестве 3—5 куб. с. берется из локтевой вены в центрифугальную пробирку, содержащую 0,2% щавелевокислого натрия, снабженную резиновой пробкой; после предотвращения свертывания кровь в пробирке встряхивается на воздухе в течение 5 мин. до ярко-красного цвета, затем центрифугируется: 1,5 куб. с. плазмы прибавляется по каплям к 10 куб. с. 96% алкоголя в особой колбочке, которая хорошо закрывается, энергично встряхивается и оставляется на $\frac{1}{2}$ часа; по истечении этого срока смесь быстро фильтруется, и 7,7 куб. с. фильтрата, прозрачного как вода или светложелтого,

титруется $\frac{0,01}{n} \text{HCl}$ в присутствии 2 капель 0,1% водного раствора Alizarinroth. В конце титрования раствор становится, — возможно, от выпадения липоидов, — большею частью несколько мутноватым, что, однако, как и светложелтый оттенок фильтрата, не затемняет остроты цветного осадка. В конце титрования раствор не должен показывать следов красного окрашивания. Пошедшее количество кубиков $\frac{0,01}{n} \text{HCl}$ указывает на содержание бикарбонатов в 1 куб. с. плазмы.

При выполнении исследования должны быть соблюдаемы следующие условия: 1) рука, из которой берется кровь, должна находиться в абсолютном покое; незначительный застой в вене значения не имеет (Rohonyi); 2) все исследование должно быть закончено в 1—2 часа; 3) посуда должна быть чиста и абсолютно суха; 4) алкоголь должен нейтрально реагировать с Alizarinroth.

Rohonyi исследовал кровь 25 здоровых людей, у которых нельзя было предполагать какого-либо заболевания крови, и нашел, что содер-

жание бикарбонатов плазмы колеблется между 1,25 и 1,62, средняя же величина их—1,42. Это титрационное число при PCO_2 в 0,3 mm. Rohonpui предложил называть карбонатным числом—С, по которому можно наглядно представить себе картину ацидоза, а именно, если С меньше 1,25, то можно говорить о нарушении обмена в сторону ацидоза. Таким образом, если в одной пробе крови $\text{C}=1,40$, в другой $\text{C}=1,00$, то это говорит о том, что во втором случае кровь настолько больше первой содержит кислот, сколько при данных условиях может вытеснить 0,004 Mol. CO_2 из ее соединений. Из этой разницы можно, хотя-бы приблизительно, заключить о величине кислотного излишка, что в клиническом смысле может представлять наглядный пример ацидоза.

Простота вышеописанного метода, независимость его от сложных дорого стоящих приборов, приобретение которых несколько времени назад для клинической лаборатории было делом невозможным, с одной стороны, а с другой важность для клиники затронутого вопроса—побудили нас приступить к проверке метода Rohonpui на клиническом материале. Разбору полученных нами при этом результатов мы позволим предпослать несколько слов относительно техники определения карбонатного числа плазмы крови. Титрование производилось нами из бюретки от Blut - алкалиметра Engel'я, каждое деление которой равнялось 0,04 куб. с.;

титр $\frac{0,1}{n}$ HCl устанавливался по буре; $\frac{0,01}{n}$ HCl приготавлился разведением в 10 раз $\frac{0,1}{n}$ HCl; 96% алкоголь употреблялся только после пере-

гонки и установки нейтральной реакции по Alizarinroth; кровь бралась из локтевой вены в количестве не менее 5 куб. с. в пробирку от центрифуги, содержащую около 02% щавелевокислого натра.

Всего было исследовано нами таким образом более 400 проб крови, приблизительно у 150 человек, среди которых были как клинически совершенно здоровые люди, большую часть служащие больницы,—для установления нормальных величин карбонатного числа, так, главным образом, и больные с заболеванием тех органов и систем, при нарушении функции которых уже теоретически можно было предполагать изменение карбонатного числа,—с болезнями желудка и почек. Одновременно с этим нами, с целью выяснения чувствительности метода, был поставлен ряд исследований крови у одних и тех же лиц как во время покоя, так и тотчас после непродолжительной мышечной работы. С этой целью были исследованы пробы как здоровых, так и выздоравливающих, до и после 10—15-минутного верчения центрифуги. Разница в величине карбонатного числа в этих двух пробах могла-бы говорить, по нашему мнению, о чувствительности метода.

Желая одновременно с установлением нормальных величин С выяснить влияние желудочной секреции здорового организма на колебания карбонатного числа, мы во всех возможных случаях исследовали две пробы крови,—первую натощак, вторую через $1\frac{1}{2}$ —2 часа после обеда. Диета во всех случаях была приблизительно одинаковая: суп мясной, мясная котлета, каша; при этом за период времени между взятием первой пробы и обедом исследуемый не принимал ни пищи, ни воды.

Данные наших исследований сведены нами в виде прилагаемой таблицы. В графе I последней приведены данные проб крови 26 клинически здоровых лиц. Средняя величина $C=1,41$, предел колебаний C находится между 1,24 и 1,64. Здесь кстати мы должны отметить, что индивидуальное колебание C очень ограничено; так, исследование крови у одних и тех же лиц через разные промежутки времени, от 1½ месяца до 1 года, давало нам почти всегда индивидуально одну и ту же величину C . Наши результаты по отношению к здоровым людям всецело совпадают т. о. с величинами $Rohonyi$ (разница в 0,01—0,02, конечно, не может приниматься в расчет).

ТАБЛИЦА

средних величин карбонатного числа C Rohonyi в 1 куб. с. плазмы при различных условиях.

Группы:	I	II	III	IV	V	VI
Характер и число исследованных:	Здоровые лица—26 чел.	Влияние желудочной секреции—16 ч.	Влияние легкой мышечной работы—10 ч.	Диффузные заболевания почек—9 ч.	Сулемовая почка—4 ч.	Гастро-дуоденальные заболевания с явлениями раздраж. секрет. функции желудка—12 ч.
Величина C :	$C=1,47$. Колебания 1,24—1,64	$C^1=1,45$. $C^2=1,48$. Колебания 1,24—1,64.	$C^1=1,53$. $C^2=1,27$. Разница 0,26 (17%).	$C=0,96$. Колебания 1,16—0,8	$C=0,70$. Колебания 1,0—0,6	$C^1=1,54$. $C^2=1,84$. Разница 0,3 (19%).
		<i>Прим.</i> C^1 —утром натощак. C^2 —после обеда через 1½—2 ч.	<i>Прим.</i> C^1 —во время покоя. C^2 —после 10—15 вращений центрифуги.	(мен. нор. на 32%).	(мен. нор. на 50%).	<i>Прим.</i> C^1 —утром натощак. C^2 —через 1½—2 ч. после обеда.

В графе II таблицы представлены средние результаты определения карбонатного числа двух проб крови: C^1 —утром натощак и C^2 —через 1½—2 часа после обеда у 16 лиц клинически здоровых лиц. В среднем $C^1=1,45$, $C^2=1,48$; разницы между ними почти нет.

В графе III таблицы нами представлены результаты влияния непродолжительной мышечной работы на C плазмы крови. Оказывается, что уже такая мышечная работа, как 10—15-минутное верчение центрифуги одной рукой, довольно значительно отражается на C ,—в среднем оно уменьшается на 0,26 (17%) против величины C при покое. При этом мы должны отметить, что у более слабых субъектов уменьшение карбонатного числа более значительно, доходя до 0,36—0,4, что стоит в связи с более быстрым накоплением у таких лиц продуктов утомления, продуктов кислотного характера.

Это уменьшение S после незначительной мускульной работы, стоящее в полном соответствии с данными Morawitz'a и Walker'a, по которым способность венозной крови человека связывать CO_2 после незначительной мускульной работы понижается на 30—40%, позволило нам считать данный метод определения кислотного излишка довольно чувствительным, вследствие чего мы затем и приступили к изучению вопроса о кислотно-щелочном равновесии на клиническом материале, у больных с заболеванием различных систем. Из данных этой серии определений S мы позволим себе остановиться на некоторых, которые еще более выпукло отражают пригодность метода для клинки.

Графы IV и V таблицы представляют величины карбонатного числа у почечных больных, —IV графа у больных в стадии нарастания отеков, как в случаях острого диффузного процесса в почках, так и в случаях обострения хронического нефрозо-нефрита, V графа—в четырех случаях сулемовой почки. Почка является важным фактором в механизме регуляции кислотно-щелочного равновесия организма, удерживая щелочность крови на необходимой для газового обмена высоте, благодаря выделению образующихся при интермедиарном обмене веществ кислот. Заболевание ее может вызвать нарушение этой важной функции, результатом чего явится нарушение кислотно-щелочного равновесия тканей, что прежде всего должно сказаться на щелочном запасе организма. Действительно, просматривая четвертую графу, мы видим, что S таких больных в среднем=0,96, с колебаниями от 0,8 до 1,16. Здесь S каждого куб. с. плазмы на 0,45 меньше нормы, что составит уменьшение на 32%. При сулемовой почке, когда налицо имеется полное прекращение выделительной функции почки, нарушение равновесия идет еще глубже: графа V показывает, что здесь в среднем $S=0,7$, что составляет уменьшение против нормы на 50%. Таким образом эти две графы ясно говорят о нарушении кислотно-щелочного равновесия организма в сторону ацидоза при вышеуказанных заболеваниях почки, легко определяемого метода Rohonui.

В графе VI представлены результаты определения карбонатного числа плазмы крови у группы желудочных больных с явлениями повышенной секреции, гиперацидности, как на почве язвенного процесса в желудке и 12-перстной кишке, так и на почве стеноза привратника. Карбонатное число определялось нами здесь после двух проб—одной натощак, другой через $1\frac{1}{2}$ —2 часа после приема пищи, с целью выяснения влияния гиперсекреторного состояния желудка на S . Желудок является важным производителем щелочного запаса организма. Разлагая хлористые соединения Na и аммония, чтобы образовать HCl желудочного сока, он выбрасывает в сыворотку щелочные ионы, которые непосредственно насыщаются CO_2 , увеличивая тем самым бикарбонаты крови; при повышенной способности желудка к разложению и увеличенном содержании $NaCl$ в сыворотке, щелочной запас крови будет еще более увеличиваться. Рассматривая графу VI таблицы, нетрудно заметить, что здесь вообще имеется сдвиг в сторону щелочности; так, S^1 в среднем=1,54, а $S^2=1,84$, т. е. наблюдается увеличение карбонатного числа, под влиянием желудочной секреции, на 19%. Указанный алкалоз особенно увеличился у одного больного данной группы под влиянием трехдневного промывания желудка и т. о. удаления HCl желудка с промывными водами,—у этого больного S^1 поднялось до 2,32, а S^2 —до 2,64.

Заканчивая данное сообщение, мы позволим себе высказать следующие положения.

1) Метод определения карбонатного числа C является довольно чувствительным методом для обнаружения нарушений кислотно-щелочного равновесия организма.

2) Будучи сравнительно простым по технике выполнения, он может быть применен в любой лабораторной обстановке.

3) Систематическое определение карбонатного числа у постели больного может иметь большое значение в вопросе о патогенезе некоторых болезненных состояний—состояний ацидоза.

4) Систематическое определение карбонатного числа у постели больного может быть для клинициста руководящим моментом при назначении соответствующей терапии.

5) Диффузное поражение почек в остром периоде сопровождается значительным, а сулемовый нефрит—еще большим уменьшением щелочного запаса организма, т. е. значительным ацидотическим состоянием.

Л И Т Е Р А Т У Р А:

Landois. Руководство по физиологии человека.—Schulz. Mon. für Psych. und Neur., 1907, Bd. 22.—Hasselbach und Lunsgaard. Scand. Arch. f. Phys., 1912, B. 27.—Morawitz und Walker. Bioch. Zeit., 1914, B. 60.—Elmendorf. Ibid.—Delore. Presse méd., 1925, № 4.—Ioël. Клин. коллоидная химия.—Porges. Klin. Woch., 1924, № 6.—Rohonyi. Münch. med. Woch., 1920, № 51.—Dupuy. Presse méd., 1925, № 19.—Coste. Ibid., № 48.

Dr W. Ph. Jakimoff (Kasan). Ueber die Karbonatzahl des Blutplasma als ein Index der Alkalireserve.

Die Bestimmung der Karbonatzahl in 1 ccm. Plasma— C , angestellt an klinisch Gesunden und Kranken nach der von Rohonyi vorgeschlagenen Methode (Münch. med. W., 1920, № 5), zeigte bei Gesunden $C=1,41$ im Mittel, mit Schwankungen von 1,24 bis 1,64. Bei leichter Muskelarbeit fällt C auf 0,26, bei schwächeren Personen—auf 0,4 (17%). Kranke mit diffusen Nierenerkrankungen zeigen erhebliche Abweichung des C -Wertes zur Azidose—0,98 (32% unter der Norm). Bei Sublimatniere im Anuriestadium noch grössere Abweichung zur Azidose— $C=0,71$ (50%). Bei Kranken mit Hyperchlor- und Hypersekretionserscheinungen steigt der C -Wert—1,54 (9% über der Norm). In dieser Krankengruppe steigt C unter Einfluss der Magensekretion auf 19%. Bei Gesunden ist die Magensekretion ohne Einfluss auf den C -Wert.
