

BILANČNÍ PŘÍSTUP K MODELOVÁNÍ ACIDOBAZICKÉ ROVNOVÁHY A PŘENOSU KREVNÍCH PLYNŮ

Jiří Kofránek, Michal Andrlík, Stanislav Matoušek

Anotace

Navazujeme na popis našeho přístupu k modelování acidobazické rovnováhy (ABR), publikovaný na minulé konferenci MEDSOFT. V oblasti formalizace popisu našeho nového bilančního přístupu k ABR jsme dosáhli slibného pokroku, který sjednocuje klasické pojetí tzv. "Dánské školy" s kvantitativním pojetím Stewarta a jeho následovníků a umožňuje kauzálně vysvětlit souvislosti poruch acidobazické a iontové rovnováhy.

Klíčová slova

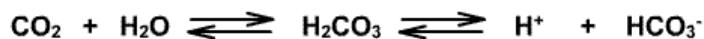
Acidobazická rovnováha, formalizovaný popis, simulační model, krevní plyny, výukové simulátory

1. Úvod

Regulace ABR probíhá na třech úrovních – na úrovni pufrčních systémů, regulací bilance CO_2 zajišťovanou respirací a regulací bilance mezi tvorbou a vylučováním silných kyselin zajišťovanou ledvinami. Nejdůležitějším nárazníkovým systémem organismu je pufrční systém krve. Na pufrční kapacitě krve se vedle bikarbonátového pufru podílí i pufrы jiné. Jedná se zejména o hemoglobin obsažený v červených krvinkách, dále o některé proteiny krevní plazmy, především albuminy, a fosfáty. Tyto pufrы označujeme souhrnným názvem nebikarbonátové pufrы a pro jejich baze se vžil označení nebikarbonátové pufrční baze (non-bicarbonate buffer base – nBB = Buf).

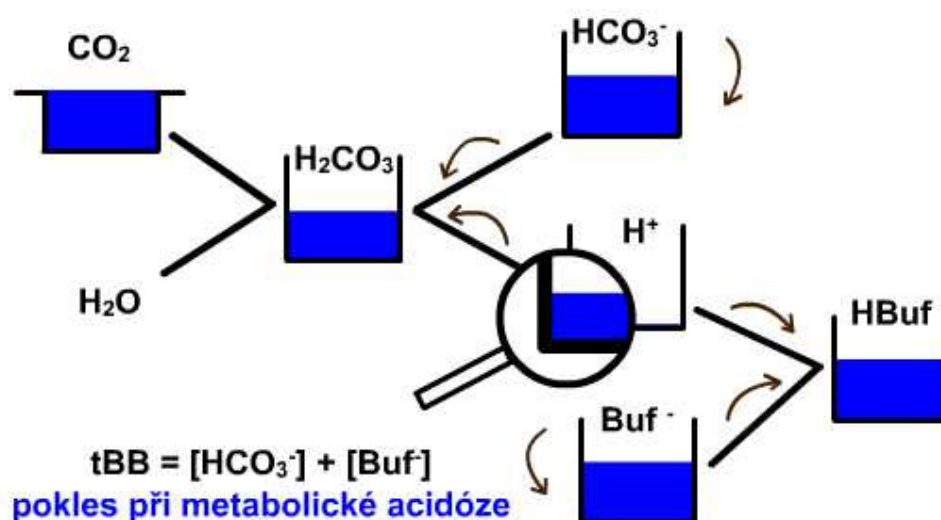
{1} Buf/HBuf –
nebikarbonátové pufrы,
tvořené:

- 1) Hb^-/HHb – hemoglobinem,
- 2) Alb^-/HAlb – plazmatickými bílkovinami (převážně albuminy),
- 3) $\text{Pi}^{2-}/\text{HPi}$ fosfáty.



2. Klasický přístup Siggaard-Andersena

V 60. letech, kdy Siggaard-Andersen zveřejnil svou teorii (1,2), již bylo známo (3), že celkový součet koncentrací nebikarbonátových puфраčnických bazí a koncentrace bikarbonátu nezávisí na parciálním tlaku CO_2 . Celková koncentrace puфраčnických bazí (total buffer base – tBB) by tedy šla využít jako míra metabolických poruch ABR, neboť při titraci silnou kyselinou se tBB v poměru 1:1 snižuje a při titraci silnou zásadou zvyšuje.



© Jiří Kofránek

Obr. 1: Pokles tBB při metabolické acidóze

Problémem je, že koncentrace puфраčnických bazí závisí i na jiných faktorech, například množství hemoglobinu, takže i při fyziologickém pH 7,4 může mít tBB výrazně odlišné hodnoty. Siggaard-Andersen se tedy rozhodl od celkového množství puфраčnických bazí odečíst koncentraci tzv. normálních puфраčnických bazí (normal buffer base – normBB), což je množství puфраčnických bazí, které je ve vzorku krve přítomno (pro danou koncentraci hemoglobinu a pro normální hladinu albuminů a fosfátů) při pH 7,4. Výslednou hodnotu nazval exces bazí (base excess - BE):

$$BE = tBB - \text{normBB} \quad \{2\}$$

BE tedy udává, kolika mmoly silné kyseliny (v případě záporného BE silné zásady) bychom museli vzorek krve titrovat abychom dosáhli ideálního pH 7,4. Siggaard-Andersen však nepočítal s tím, že se mohou

měnit i koncentrace ostatních nebikarbonátových pufrů např. albuminů krevní plazmy. Jeho normBB tedy nezahrnuje změny koncentrace albuminů a fosfátů a vlivem toho je hodnota BE u stavů s nenormální hladinou těchto látek nepřesnou mírou acidobazické poruchy (1,2). Siggaard-Andersen později publikoval i určité korekce pro změny koncentrace plazmatických bílkovin (4), avšak do rutinní klinické praxe tyto korekce příliš nepronikly.

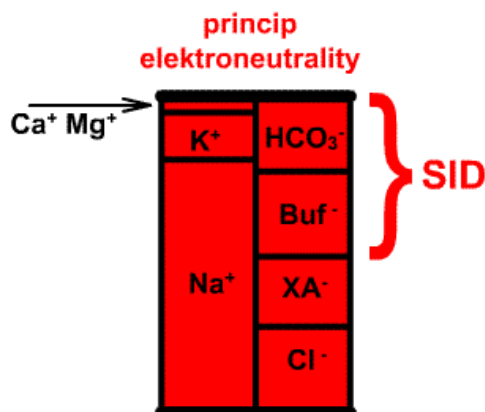
3. Moderní přístup Stewarta

Kvůli zmíněným nepřesnostem klasické teorie ABR byly v 80. letech hledány nové přístupy k popisu acidobazického statutu krve. Nejrozšířenějším se stal přístup Stewartův (5), později do klinické praxe rozpracovaný Fenclem (6,7,8). Na rozdíl od Siggaard-Andersena se Stewartův popis omezuje pouze na krevní plazmu, je však schopen přesně popsat hypo- a hyperalbuminémie, diluční acidózy i koncentrační alkalózy. Stewartovy kalkulace vycházejí z kombinace fyzikálně chemických rovnic.

Jejich řešením dostal rovnici, v níž koncentrace vodíkových iontů závisí na třech proměnných:

$$[H^+] = \text{Funkce}(pCO_2, SID, BUF_{tot}) \quad \{3\}$$

Stewart ponechal pCO_2 jako parametr popisující respirační složku acidobazické poruchy, metabolickou složku však popisuje dvěma parametry: SID (strong-ion difference) a Buf_{Tot} (celková koncentrace nebikarbonátových pufrů plazmy = $Buf + HBuf$). SID Stewart definuje jako rozdíl kladně a záporně nabitých tzv. silných, neboli plně disociovaných, iontů plazmy. Vychází přitom z principu elektroneutality plazmy, podle kterého je tBB plazmy (nikoliv tedy plné krve) číselně roven právě SID



Obr. 2. Princip elektroneutality vodného roztoku plazmy

Kromě již zmíněného přesnějšího popisu některých patofyziologických stavů (hypo- a hyperalbuminémie, diluční acidózy i koncentrační alkalózy) patří k přednostem Stewartovy teorie i to, že dává klinikům pocit lepšího vhledu do etiologie acidobazické poruchy pacienta. K určení SID a Buf_{Tot} je totiž třeba explicitně změřit koncentrace Na^+ , Cl^- , HCO_3^- a jiných iontů, se kterými pak klinik pracuje ve své diagnostické rozvaze. Je třeba ovšem zdůraznit, že koncentrace uvedených iontů má klinik pro svou diagnostickou rozvahu k dispozici i v případech, že k vyhodnocení acidobazické poruchy používá klasický BE. Tato výhoda je tedy spíše psychologického charakteru.

Naproti tomu k nevýhodám Stewartovy teorie patří to, že pracuje pouze s krevní plazmou. Navíc následovníci Stewarta, fascinováni tím, že acidobazické parametry - pH (a příslušné koncentrace bikarbonátů, karbonátů, nebikarbonátových kyselin) lze vypočítat ze třech nezávislých proměnných (pCO_2 , SID a Buf_{Tot}) nežádoucí docházejí v jejich interpretaci k věcně nesprávným názorům. Nezávislost výchozích proměnných, především SID je při výpočtu míněna nikoli v kauzálním, ale v striktně matematickém slova smyslu. Ovšem v klinicko-fyziologické praxi se na to zapomíná, což často vede k nesprávnému výkladu kauzálního řetězce příčin acidobazických poruch.

4. Jsou Siggaard-Andersenův a Stewartův přístup opravdu tak rozdílné?

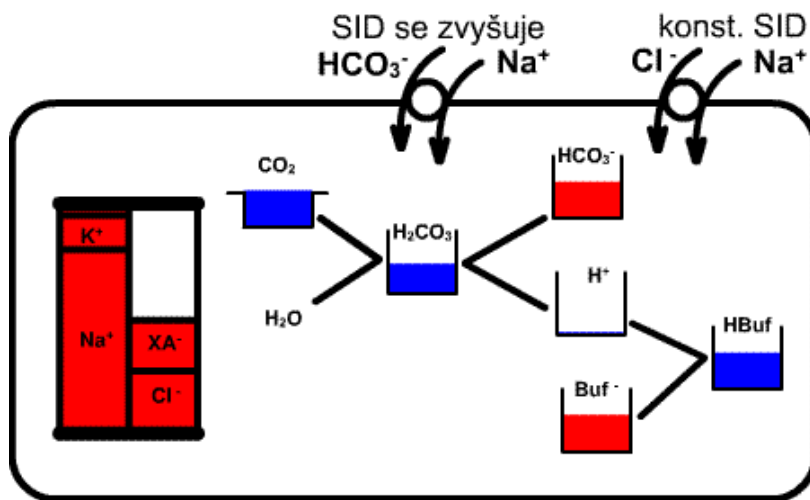
Ze vzrušených debat, které vedou příznivci obou teorií ve světovém odborném tisku, by se mohlo zdát, že obě teorie jsou naprosto odlišné a teprve čas ukáže, která z nich je správná. Ve skutečnosti jsou obě teorie shodné (resp. komplementární), pokud jsou u obou dodrženy podmínky jejich platnosti (tzn. pro plazmu s normální koncentrací albuminů a fosfátů). Je zřejmé, že pokud se jedna z teorií dostane mimo oblast pro kterou byla definována, pak selhává a teorie druhá se ukazuje jako přesnější.

5. Bilanční přístup k problematice acidobazické rovnováhy

Naše zkušenosti s matematickým modelováním acidobazické rovnováhy (9) nás vedly k formulování teorie, kterou jsme nazvali bilančním přístupem. Při modelování jsme vycházeli z několika principů:

- a) Pufrační reakce nemění elektroneutralitu a přesun iontů mezi kompartmenty tělních tekutin je vždy elektroneutralní. Přesun vodíkových iontů či bikarbonátů je vždy doprovázen přesuny

komplementárních iontů. Změny hladin iontů charakterizované změnou SID a změny veličin charakterizujících pufrací kapacitu (změnou BB, resp BE) jsou proto duální projevem jednoho a téhož stavu.



standardní podmínky + pouze plazma \Rightarrow SID = tBB

obr.3 Ve skutečnosti se moderní a klasický přístup příliš neliší.

- b) Při numerické simulaci je výhodnější pracovat s celkovým obsahem dané látky, která se může v daném vzorku krve v závislosti na podmínkách nacházet v různých formách (např. O_2 ve formě volně rozpuštěné a vázané na hemoglobin, CO_2 ve formě volně rozpuštěné, vázané na hemoglobin a bikarbonátu). Při přechodu z jedné formy se nemění celkový obsah dané látky ve vzorku krve; ten se změní pouze přechodem látky přes myšlenou hranici vzorku. Obvyklé proměnné (např. parciální tlaky) získáme zpětným přepočtem.
- c) Stewartova teorie, i když její použití v klinice může mít nesporné výhody, není vhodná pro matematické modelování. Při jejím použití je nutné modelovat též homeostázu všech silných iontů, které se vyskytují v definici SID. Proto volíme spíše cestu, která používá termínů zavedených Siggaard-Andersenem, a tam kde tyto termíny nejsou dostatečně přesně definovány je dodefinováváme způsobem, který zajišťuje jejich logickou konzistentnost. Např. BE Siggaard-Andersena dodefinováváme pod názvem tzv. standardního BE následovně: StBE je množství vodíkových iontů které je při dané koncentraci hemoglobinu a plazmatických pufrů (hl. albuminů) nutno přidat do systému (během titrace silnou kyselinou), abychom dosáhli pH 7,4, to vše při $pCO_2=40$ torr, teplotě $37^\circ C$ a 100% saturaci hemoglobinu.

d) Chování krve při obecných podmínkách (abnormální teplota, nízká saturace hemoglobinu, anémie, hypo-, hyperalbuminémie, metabolická alkalóza/acidóza) můžeme formálně popsat sadou rovnic. V případě modelování krve s ohledem na ABR a krevní plyny lze dosáhnout dostatečné přesnosti s využitím sedmi stupňů volnosti. Je nutno tedy zvolit 6 základních stavových proměnných, které by byly v uzavřeném systému vzájemně nezávislé. Jako tyto stavové proměnné byly zvoleny

- 1) cO_{2Tot} – celková koncentrace O_2 ve všech jeho formách
- 2) cCO_{2Tot} – celková koncentrace CO_2 ve všech jeho formách
- 3) StBE – standard BE – zobecněný BE, jak byl definován výše
- 4) $cBuf_{Tot}$ – celková pufrací kapacita krevní plazmy, tj. koncentrace proteinů (respektive jejich vazebných míst) podílejících se na pufraci (především albuminy) a koncentrace fosfátového pufru
- 5) cHb – koncentrace hemoglobinu
- 6) teplota – aktuální teplota krve (norma 37 °C)

Toky krevních plynů vedou ke změnám celkových koncentrací krevních plynů, toky vodíkových resp. hydroxylových iontů a bikarbonátů vedou k příslušným změnám StBE (přidání 1 mmol vodíkových iontů k 1 litru krve vede k poklesu stBE o 1 mmol, přidání 1 mmol bikarbonátů k vzestupu o 1 mmol). Proto můžeme snadno modelovat (respirační) bilanci mezi tvorbou a vylučováním CO_2 a (metabolickou) bilanci mezi tvorbou silných kyselin a jejich renálním vylučováním. Jsme rovněž schopni spočítat změny stavových proměnných při zakoncentrování nebo diluci (a následně spočítat změny ABR při diluční acidémii či koncentrační alkalémii), stejně jako změny ABR při hyperalbuminémii či při změnách teploty.

6.Závěr

Dvě široce diskutované teorie ABR (klasická versus moderní) si vlastně neodporují. Většina nedorozumění vzniká, když si lidé neuvědomí, že oblasti platnosti obou teorií se různí a ani u jedné nezahrnují veškeré možné stavy krve.

Náš bilanční přístup k modelování acidobazických dějů, spolu s nově definovanou sadou stavových tvoří logicky konzistentní systém. Jsme schopni popsat, identifikovat a simulovat v modelu jak transport krevních plynů, tak širokou škálu poruch acidobazické rovnováhy, např. respirační alkalózy a acidózy; metabolické acidózy a alkalózy; hypo- a hyperalbuminémie (fosfatémie); hemodiluce, hyperhydratace, hemokonzentrace a dehydratace; situace s abnormální teplotou krve/těla.

V našich modelech narážíme často až na neuvěřitelný nedostatek podkladových dat, které by popisovaly chování CO₂ a acidobazický chemismus krve při obecných podmínkách (abnormální teplota, abnormální hladina krevních bílkovin apod.). V dalším vývoji bychom rádi teorii zpřesnili získáním požadovaných dat v celé jejich šíři pomocí robotizované měřící aparatury. To by umožňovalo využití přesného formálního popisu ve výpočetních algoritmech používaných novými přístroji např. v intenzivní medicíně.

Literatura

1. Siggaard-Andersen, O., K. Engel: A new acid-base nomogram. An improved method for the calculation of the relevant blood acid-base data. Scand. J. clin. Lab. Invest., vol. 12, 1960, pp. 177-186.
2. Siggaard-Andersen, O.: The pH, log pCO₂ blood acid-base nomogram revised. Scand. J. clin. Lab. Invest., vol. 14, 1962, pp. 598-604.
3. Siggards-Andersen, O. Van Slyke equation. Scand.J.Clin.& Lab.Invest. 37, 15-20. 1977.
4. Singer R.B. and Hastings A.B. An unproved clinical method for the estimation of disturbances of the acid-base balance of human blood. Medicine (Baltimore) 27, 223-242. 1948.
5. Stewart P.A. Modern quantitative acid-base chemistry. Can. J. Physiol. Pharmacol. 61, 1444-1461. 1983.
6. Fencel V., Rossing T.H.: Acid-base disorders in critical care medicine. Ann Rev. Med. 40, 17-20, 1989
7. Fencel V., Leith D.E.: Stewart's quantitative acid-base chemistry: applications in biology and medicine. Respir. Physiol. 91: 1-16, 1993
8. Fencel J., Jabor A., Kazda A., Figge, J.: Diagnosis of metabolic acid-base disturbances in critically ill patients. Am. J. Respir. Crit. Care 162:2246-2251, 2000.
9. Kofránek J, Andrlík M., Bruthans J., Modelování přenosu krevních plynů a acidobazické rovnováhy krve, pp.71-80, Sborník příspěvků MEDSOFT 2005, ISBN 80-86742-07-5

Poděkování

Práce na vývoji lékařských simulátorů je podporována Rozvojovým programem MŠMT č. 394 a společností BAJT servis s.r.o.

Jiří Kofránek
 Ústav patologické fyziologie 1. LF UK
 U nemocnice 5, 128 53 Praha 2
 tel: 777 68 68 68
 e-mail: kofranek@cesnet.cz