

Г.М.Сахарова

Параметр "анионный разрыв" как индикатор дыхательной недостаточности

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва

G.M.Sakharova

Anion gap as an indicator of respiratory failure

Summary

Adequacy of tissue oxygen uptake can be assessed with concentration of partially oxidized products in blood. Anion gap (AG) is a parameter used to evaluate plasma anion and cation ratio. We studied interrelationship between oxygen uptake in anaerobic threshold VO_2 (AT) and arterial AG at rest, and dynamics of AG under treatment of various obstructive or restrictive lung diseases compared to typical assessment of lung function and blood oxygenation. The patients evolved were divided into 2 subgroups. The 1st subgroup (investigation of relationship between VO_2 (AT) and AG consisted of 23 subjects (20 males, 3 females, the mean age, 36 yrs), of them 4 healthy volunteers, 12 patients with chronic obstructive bronchitis (COB), 3 asthma patients, 1 cystic fibrosis patient, 1 patient with lung mycosis, 2 patients with pulmonary fibrosis. The 2nd subgroup (analysis of AG dynamics under the treatment) included 5 patients (3 males, 2 females, the mean age, 68 yrs), of them 3 COB patients, 1 asthma patient, 1 pneumonia patient which were examined in admission and 2 weeks after starting the therapy. We performed spirometry, body plethysmography, arterial blood gas and electrolyte analysis in both subgroups patients. Moreover, anaerobic threshold (AT) was measured in the 1st subgroup using ergospirometry and bicycle exercise test. We found strong inverse correlation between AG and VO_2 (AT) ($r = -0.83$, $p < 0.05$). According to the results, normal AG does not exceed 11 mmol/L. To estimate sensitivity (Se) and specificity (Sp) of the method, we compared the results to those of etalon detection of AT by calculation of maximal oxygen uptake per 1 kg of body weight (VO_2/kg). Se of 40 % and Sp of 100 % were estimated for $\text{VO}_2/\text{kg} < 20 \text{ ml/kg} \cdot \text{min}^{-1}$ (mild to moderate to severe tissue oxygen uptake insufficiency); Se of 83 % and Sp of 100 % were estimated for $\text{VO}_2/\text{kg} < 15 \text{ ml/kg} \cdot \text{min}^{-1}$ (moderate to severe tissue oxygen uptake insufficiency). Therefore, AG reflects adequacy of oxygen uptake in tissue and physical tolerability of patients and can be applied to evaluate tissue respiration efficiency and involvement of compensatory mechanisms in respiratory pathology. AG also allows estimation a proportion of anaerobic mechanisms in metabolism without exercise testing. AG is sensitive in moderate to severe tissue oxygen uptake insufficiency in and specific in obstructive or restrictive lung diseases with no comorbidity causing acid-base imbalance.

Резюме

По концентрации недоокисленных продуктов в крови можно оценить адекватность потребления кислорода тканями. Существует параметр, который используется для оценки соотношения анионов и катионов плазмы, — "анионный разрыв" (AG — *anion gap*). Мы исследовали взаимосвязь между потреблением кислорода в момент анаэробного порога VO_2 (AT) и AG артериальной крови в покое, а также динамику AG у пациентов на фоне лечения совместно с традиционной оценкой функционального состояния легких и оксигенации крови. Так, 1-я подгруппа (исследование зависимости между VO_2 (AT) и AG) состояла из 23 человек (20 мужчин и 3 женщины, средний возраст 36 лет): 4 здоровых добровольца, 12 больных с хроническим обструктивным бронхитом, 3 — с бронхиальной астмой (БА), 1 с муковисцидозом, 1 с микозом легкого, 2 с фиброзирующим альвеолитом. 2-я подгруппа (анализ динамики AG на фоне лечения) включала 5 пациентов (трое мужчин, 2 женщины, средний возраст 68 лет): 3 человека с хроническим обструктивным бронхитом, 1 — с БА, 1 — с острой пневмонией. Исследование проводилось при поступлении в стационар и через 2 нед. после начала лечения. Пациентам обеих подгрупп проводили спирометрию, бодиплетизмографию, анализ газового и электролитного состава артериальной крови. Кроме того, в 1-й подгруппе определяли анаэробный порог с использованием эргоспирометрии и велоэргометрии. Выявлена сильная обратная пропорциональная корреляция между AG и VO_2 (AT): $r = -0.83$, $p < 0.05$. Согласно полученным результатам нормальные значения AG не превышают 11 ммоль/л. Для определения чувствительности (Se) и специфичности (Sp) теста его результаты сравнивали с результатами эталонного метода — определения анаэробного порога с расчетом максимального потребления кислорода на 1 кг веса (VO_2/kg). Для критерия $\text{VO}_2/\text{kg} < 20 \text{ мл/кг} \cdot \text{мин}$ (легкая, средняя и тяжелая степень недостаточности потребления кислорода тканями) Se = 40 %, Sp = 100 %; для критерия $\text{VO}_2/\text{kg} < 15 \text{ мл/кг} \cdot \text{мин}$ (средняя и тяжелая степень недостаточности потребления кислорода тканями) Se = 83 %, Sp = 100 %. Таким образом, AG отражает адекватность потребления кислорода тканями и толерантность к физической нагрузке, что позволяет использовать его для оценки эффективности процесса дыхания и вовлечения компенсаторных механизмов у пациентов с заболеваниями органов дыхания. AG позволяет оценить долю анаэробных механизмов тканевого дыхания в метаболизме без использования нагрузочного теста. Тест является чувствительным при средней и тяжелой степени недостаточности потребления кислорода тканями и специфическим при обструктивных и рестриктивных заболеваниях легких без сопутствующей патологии, приводящей к нарушению кислотно-щелочного баланса.

Потребление кислорода тканями представляет собой заключительный этап в цепи дыхания, начинающейся с поступления воздуха в дыхательные пути и заканчивающейся метаболизмом в тканях. Известно, что нарушение любой стадии этого многоэтапного процесса может привести к недостаточному поступлению кислорода к тканям и, следовательно, к присоединению анаэробных механизмов метаболизма.

Для оценки соотношения аэробных / анаэробных механизмов тканевого дыхания в настоящее время используется метод определения анаэробного порога (AT; *anaerobic threshold*) при физической нагрузке [1, 2, 7–9, 12]. Однако данный метод имеет ряд ограничений — например, связанных с наличием противопоказаний к проведению теста с физической нагрузкой у ряда пациентов.

Активизация анаэробных механизмов продукции энергии приводит к накоплению в крови недоокисленных продуктов метаболизма. Таким образом, по концентрации недоокисленных продуктов в крови можно судить об увеличении доли анаэробных механизмов метаболизма и, следовательно, оценить адекватность потребления кислорода тканями. Существует параметр, который используется для оценки соотношения анионов и катионов плазмы, — анионный разрыв (AG; *anion gap*) [3]. Определение AG базируется на принципе электронейтральности плазмы и рассчитывается следующим образом [4, 5]:

$$AG = [Na^+] + [K^+] - [Cl^-] - [HCO_3^-],$$

где $[Na^+]$ — концентрация катионов Na^+ в плазме;
 $[K^+]$ — концентрация катионов K^+ в плазме;
 $[Cl^-]$ — концентрация анионов Cl^- в плазме;
 $[HCO_3^-]$ — концентрация анионов HCO_3^- в плазме.

При недостаточном поступлении кислорода к тканям концентрация недоокисленных продуктов в крови увеличивается, следовательно, увеличивается и AG. Мы предположили, что в такой ситуации анаэробное дыхание можно зарегистрировать не только при физической нагрузке по АТ, но и в покое по увеличенному AG. Для доказательства нашего предположения была исследована взаимосвязь между значением потребления кислорода в момент АТ VO_2 (АТ), который был взят в качестве эталонного метода — "золотого стандарта", и параметром AG артериальной крови, измеренным в покое [6, 10, 11].

Мы также исследовали динамику параметра AG у пациентов в процессе лечения совместно с динамикой параметров, традиционно используемых для оценки функционального состояния легких и оксигенации крови.

Материалы и методы исследования

Поскольку исследование велось по двум направлениям — 1) исследование зависимости между VO_2 (АТ) и AG, 2) исследование динамики AG в процессе лечения, то исследуемая группа была поделена на две подгруппы.

23 человека (20 мужчин и 3 женщины) составили 1-ю подгруппу (исследование зависимости между VO_2 (АТ) и AG). Средний возраст — 36 лет. Из них 4 были здоровыми добровольцами, а у остальных пациентов были диагностированы следующие заболевания: хронический обструктивный бронхит (12), бронхиальная астма (БА; 3), муковисцидоз (1), микоз легкого (1), фиброзирующий альвеолит (2).

При включении в эту подгруппу использовались следующие критерии:

- 1) способность выполнять физическую нагрузку на велоэргометре;
- 2) отсутствие нарушений электролитного баланса;
- 3) пациенту не проводилась инфузионная терапия.

Во 2-ю подгруппу (анализ динамики параметра AG в процессе лечения) вошли 5 пациентов (3 мужчин, 2 женщины), которые были обследованы до лечения и через 2 нед. после начала лечения. Средний возраст пациентов — 68 лет. В группе были диагностированы следующие заболевания: хронический обструктивный бронхит (3), БА (1), острая пневмония (1).

Всем пациентам как 1-й, так и 2-й подгруппы проводили исследование функции внешнего дыхания (ФВД) с использованием лаборатории *MasterLab* (*Erich Jaeger*, Германия). Исследование включало в себя проведение спирометрии с записью кривой "поток—объем" и бодиплетизмографии. При этом учитывались следующие основные параметры:

Спирометрические показатели:

- показатели легочной вентиляции — VT (дыхательный объем);
- BF (частота дыхания);
- MV (минутная вентиляция);
- скоростные показатели — FEV₁ (объем форсированного выдоха за 1-ю с);
- FEV₁ / FVC (индекс Тиффно);
- PEF (пиковая скорость выдоха);
- MEF_{25%} (максимальная объемная скорость выдоха на уровне 25 % форсированной жизненной емкости);
- MEF_{50%} (максимальная объемная скорость выдоха на уровне 50 % форсированной жизненной емкости);
- MEF_{75%} (максимальная объемная скорость выдоха на уровне 75 % форсированной жизненной емкости);
- основные легочные объемы — FVC (форсированная жизненная емкость);
- VC (жизненная емкость легких);
- ERV (резервный объем выдоха);
- IRV (резервный объем вдоха);
- IC (емкость вдоха).

Показатели бодиплетизмографии:

- ITGV (внутригрудной объем газа);
- RV (остаточный объем);
- TLC (общая емкость легких);
- RV / TLC % (доля остаточного объема в общей емкости легких);
- R_{tot} (общее сопротивление легких).

Для оценки вышеперечисленных параметров использовали их процентное соотношение с должными величинами, которые рассчитывались автоматически при проведении исследования в соответствии со стандартами Общества угля и стали.

Всем пациентам (как 1-й, так и 2-й подгруппы) производили анализ артериальной крови. Забор артериальной крови производили из лучевой артерии пациента в состоянии покоя. Исследование газового и электролитного состава артериальной крови проводили с использованием газоанализатора *Blood Gas System 288* и *Co-oximeter 270* фирмы *Ciba Corning*. При анализе основное внимание было уделено следующим параметрам:

- pH;
- PaO_2 (парциальное давление кислорода в артериальной крови);
- PaCO_2 (парциальное давление углекислого газа в артериальной крови);
- StO_2 (содержание кислорода в артериальной крови);
- $[\text{Na}^+]$;
- $[\text{K}^+]$;
- $[\text{Cl}^-]$;
- $[\text{HCO}_3^-]$;
- AG.

Определение АТ проводили в 1-й подгруппе с использованием методики эргоспирометрии на анализаторе *EOS Sprint* и велоэргометре *ER900* (*Erich Jaeger*, Германия). Для определения АТ мы использовали метод *V-slope*.

Режим подачи нагрузки был следующим: 2–3 мин безнагрузочного педалирования, затем нагрузка начиная с 20 Вт постепенно увеличивалась каждые 3 мин на 20 Вт до достижения АТ. Для выражения АТ мы использовали абсолютные единицы потребления кислорода VO_2 (л/мин). В процессе выполнения физической нагрузки состояние пациента контролировали путем измерения артериального давления и пульса. В случае перенапряжения сердечно-сосудистой системы либо уменьшалась нагрузка, либо исследование останавливалось.

Протокол исследования включал регистрацию следующих параметров:

- W (мощность нагрузки);
- BF (частота дыхания);
- HR (частота сердечных сокращений);
- VO_2 (потребление кислорода);
- VCO_2 (потребление углекислого газа);
- VE (минутная вентиляция);
- RQ (дыхательный коэффициент);
- FeO_2 (фракция O_2 в выдыхаемом воздухе);
- FeCO_2 (фракция CO_2 в выдыхаемом воздухе);
- FetCO_2 (фракция CO_2 в конце выдоха).

У пациентов 2-й подгруппы проводилось исследование ФВД и анализ артериальной крови при поступлении в стационар и через 2 нед. после начала лечения.

Анализ зависимости между параметрами AG и АТ проводился с использованием линейного регрессионного анализа.

Результаты исследования

В результате исследования взаимосвязи между параметрами AG и VO_2 (АТ) была выявлена сильная обратно пропорциональная корреляция между этими параметрами ($r = -0,83$, $p < 0,05$; рис. 1).

Для оценки зависимости между данными параметрами был применен метод линейной регрессии. В результате получена зависимость:

$$\text{AG} = 16 - 5,93 \times \text{VO}_2 (\text{АТ}).$$

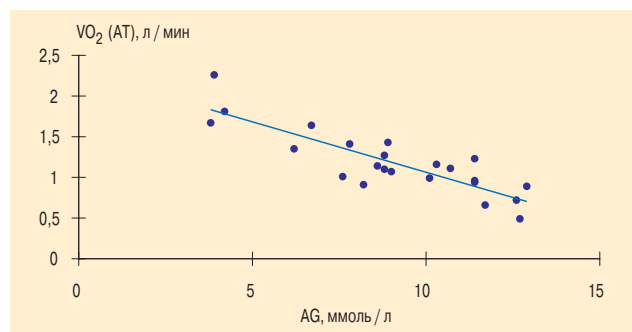


Рис. 1. Зависимость между VO_2 (АТ) и AG

Проверка коэффициента регрессии подтвердила статистическую значимость выявленной линейной зависимости. По полученным нами данным нормальными значениями AG являются значения, не превышающие 11 ммоль/л.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у пациентов с увеличенным значением параметра AG в покое при нагрузке АТ наступает раньше, что говорит о снижении потребления кислорода и толерантности к физической нагрузке. Таким образом, параметр AG отражает адекватность потребления кислорода тканями и толерантность к физической нагрузке и, следовательно, может использоваться для этой цели наряду с параметром АТ.

То обстоятельство, что группа исследуемых включала как пациентов с нарушениями функции легких, так и здоровых добровольцев, свидетельствует о том, что полученная зависимость между параметрами VO_2 (АТ) и AG является физиологической закономерностью. Однако говорить о применении параметра AG для оценки потребления кислорода тканями можно только в том случае, когда у пациента исключаются нарушения электролитного баланса, заболевания почек и не проводится инфузионная терапия.

При исследовании взаимосвязи параметра АТ с параметрами PaO_2 , ctO_2 , $\text{FEV}_1 / \text{FVC}$ (рис. 2, 3, 4) было выявлено отсутствие статистически значимой зависимости между вышеуказанными параметрами. Этот факт согласуется с тем, что при нарушении какого-то одного звена дыхательной цепи другие звенья могут взять на себя компенсаторную функцию. Так,

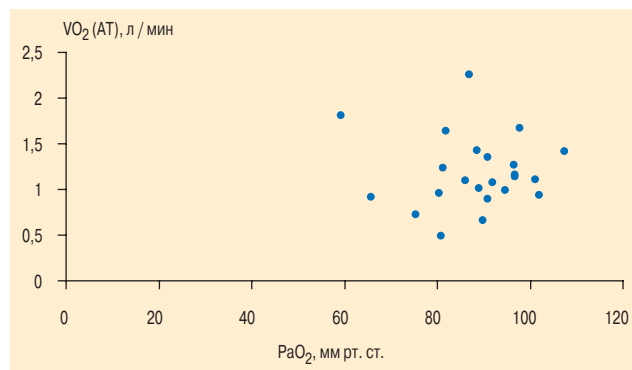
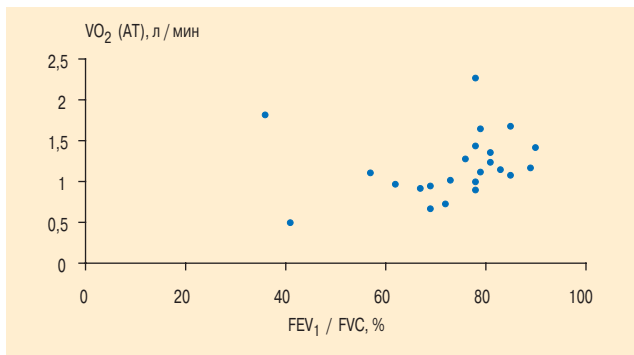
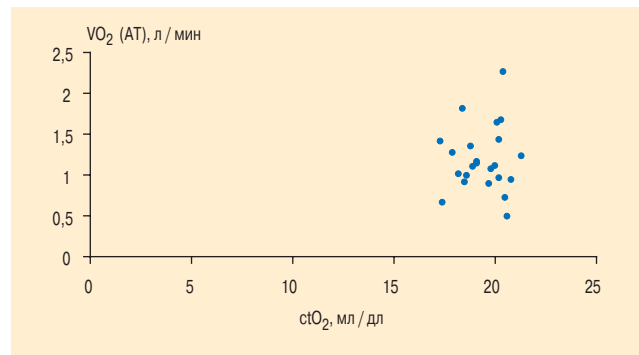


Рис. 2. Взаимосвязь между VO_2 (АТ) и PaO_2

Рис. 3. Взаимосвязь между VO_2 (AT) и FEV_1 / FVC Рис. 4. Взаимосвязь между VO_2 (AT) и ctO_2

например, при снижении PaO_2 за счет сдвига кривой диссоциации оксигемоглобина (изменения сродства гемоглобина к кислороду), доставка кислорода к тканям может оставаться неизменной, и АТ будет в норме. Следовательно, для оценки адекватности потребления кислорода тканями недостаточно пользоваться такими параметрами, как PaO_2 , ctO_2 , FEV_1 / FVC .

Для определения точности теста был использован метод доказательной медицины для определения чувствительности и специфичности теста при сравнении его результатов с результатами эталонного метода — "золотого стандарта". Как уже указывалось, в качестве "золотого стандарта" был выбран метод определения АТ с расчетом максимального потребления кислорода на 1 кг веса — VO_2 кг. Были обследованы 22 больных обструктивными (90 %) и рестриктивными (10 %) заболеваниями легких без сопутствующих заболеваний, приводящих к нарушению кислотно-щелочного баланса крови. Значение $AG > 11$ ммоль/л было выявлено у 24 % больных. Чувствительность диагностического критерия определялась как доля лиц с положительным результатом теста в сравнении с результатами "золотого стандарта" для двух уровней недостаточности потребления кислорода тканями:

- 1) $VO_2 / \text{кг} < 20$ мл/кг • мин, что соответствует легкой, средней и тяжелой степени недостаточности потребления кислорода тканями;
- 2) $VO_2 / \text{кг} < 15$ мл/кг • мин, что соответствует средней и тяжелой степени недостаточности потребления кислорода тканями.

По соотношениям между результатом, полученным при использовании диагностического теста $AG > 11$ ммоль/л, и верным заключением, полученным с использованием "золотого стандарта", были рассчитаны чувствительность (Se) и специфичность (Sp) диагностического теста:

1. для критерия $VO_2 / \text{кг} < 20$ мл/кг • мин: Se = 40 %, Sp = 100 %;
2. для критерия $VO_2 / \text{кг} < 15$ мл/кг • мин: Se = 83 %, Sp = 100 %.

Таким образом, диагностический тест нарушения тканевого дыхания на базе параметра AG артериальной крови является чувствительным при средней и тяжелой степени недостаточности потребления кислорода тканями. Критерий является специфическим в популяции больных с обструктивными и рестриктивными заболеваниями легких, без сопутствующей патологии, приводящей к нарушению кислотно-щелочного баланса.

На разработанный нами диагностический тест в 1997 г. получен патент Комитета РФ по патентам и товарным знакам № 2081413 "Способ определения резервных возможностей тканевого дыхания человека".

Результаты исследования динамики параметра AG у пациентов в процессе лечения представлены в таблице. Из приведенных данных видно, что улучшение состояния, объективизированное с помощью параметров FEV_1 / FVC , PaO_2 , ctO_2 , сопровождалось также снижением значения параметра AG, что может свидетельствовать о нормализации потребления кислорода тканями и увеличении толерантности к физической нагрузке.

Таблица
Динамика показателей ФВД и параметров артериальной крови в процессе лечения

№	Период наблюдения	Возраст, лет	FEV_1 , л (%)	FVC, л (%)	PaO_2 , мм рт. ст.	ctO_2 , мл/дл	Ag, ммоль/л
1	До лечения через 14 дн.	69	0,56 (18,5)	1,98 (50,1)	57,0	17,0	9,8
			0,68 (22,4)	1,94 (49,2)	54,9	19,0	8,0
2	До лечения через 14 дн.	66	0,68 (20,4)	2,46 (57,1)	53,8	18,3	10,9
			0,72 (21,6)	2,33 (54,1)	56,2	17,7	7,5
3	До лечения через 14 дн.	71	2,12 (114)	2,43 (107)	53,7	15,0	12,4
			2,44 (115)	2,88 (109)	81,1	16,9	5,2
4	До лечения через 14 дн.	46	0,56 (19,2)	0,96 (28,3)	53,8	20,2	12,9
			0,88 (30,2)	1,80 (53,2)	64,7	20,6	3,9
5	До лечения через 14 дн.	57	1,92 (62,3)	3,31 (85,9)	64,7	20,5	13,9
			2,20 (71,3)	3,31 (85,9)	85,4	20,7	4,4

Итак, проведенное исследование показало, что параметр AG отражает адекватность потребления кислорода тканями и толерантность к физической нагрузке. Выявлена статистически значимая линейная зависимость между параметрами AG артериальной крови в покое и VO_2 (АТ), что позволяет использовать параметр AG для оценки эффективности процесса дыхания в целом и вовлечения компенсаторных механизмов у пациентов с заболеваниями органов дыхания. Параметр AG позволяет оценить долю анаэробных механизмов тканевого дыхания в метаболизме без использования нагрузочного теста. Увеличенное значение параметра AG свидетельствует о снижении потребления кислорода тканями и о сдвиге соотношения "аэробный / анаэробный метаболизм" в сторону анаэробного и, следовательно, о снижении толерантности к физической нагрузке.

Литература

1. Beaver W.L., Wasserman K., Whipp B.J. Improved detection of lactate threshold during exercise using a log-log transformation. *J. Appl. Physiol.* 1985; 59: 1936–1940.
2. Davies S.W., Lipkin D.P. Exercise physiology and the role of the periphery in cardiac failure. *Cur. Opin. in Cardiol.* 1992; 3: 389–395.
3. Gabow P.A. Disorders associated with an altered anion gap. *Kidney Int.* 1985; 27: 472–483.
4. Rooth G. Acid-base and electrolyte balance. Lund; 1975. 33–36.
5. Walmsley R.N., White G.H. Normal "Anion Gap" (hyperchloremic) acidosis. *Clin. Chem.* 1985; 31 (N 2): 309–313.
6. Moran R.F. Oxygen saturation and content: clinical implications of versus estimation. Medfield; 1991. 5–7.
7. Orr G.W., Green H.J., Hughson R.L., Bennett G.W. A computer linear regression model to determine ventilatory anaerobic threshold. *J.Appl.Physiol.* 1982; 52: 1349–1352.
8. Patessio A., Casaburu R., Carone M. et al. Comparison of gas exchange, lactate, and lactic acidosis thresholds in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am.Rev.Respir.Dis.* 1993; 148: 622–626.
9. Roca J., Whipp B.J. Clinical exercise testing. ERS Journals Ltd., 1997. 92–163.
10. Green H.J., Hughson R.L., Orr G.W., Ranney D.A. Anaerobic threshold, blood lactate and muscle metabolites in progressive exercise. *J.Appl.Physiol.* 1983; 54: 1032–1038.
11. Kremser C.B., Raifer S.I. Cardiopulmonary exercise testing. New York; 1986. 113–117.
12. Whipp B.J. Cardiopulmonary exercise testing. New York; 1986. 3–7.
13. Whipp B.J., Ward S.A. Cardiopulmonary exercise testing. New York; 1986. 55–60.
14. Yeh M.H., Gardiner R.N., Adams T.D. et al. *J. Appl. Physiol.* 1983; 55: 1178.

Поступила 07.07.06
© Сахарова Г.М., 2006
УДК 616.24-008.44-074