

9. RÓWNOWAGA KWASOWO-ZASADOWA USTROJU

Iwona Żak

Równowaga kwasowo-zasadowa gwarantuje, że w organizmie utrzymywane są stałe stężenia jonów wodorowych w przestrzeniach wodnych. Gospodarka kwasowo-zasadowa organizmu jest zrównoważona. **Izohydria** oznacza, że w organizmie utrzymywane jest stałe stężenie jonów H^+ w płynie pozakomórkowym. Stężenie kationów H^+ w płynach ustrojowych zależy pośrednio od nasilenia procesów katabolicznych w organizmie, a bezpośrednio od dysocjacji kwasów. W organizmach żywych produktami przemiany materii są głównie kwasy lotne, czyli kwas węglowy reprezentowany przez CO_2 , pochodzący głównie z mitochondriów, tj. z procesów dekarboksylacji kwasu pirogronowego i α -ketoglutazarowego oraz kwasy nietlotne. Należą do nich kwasy organiczne, np. mlekowy, pirogronowy, moczowy oraz nieorganiczne, np. kwas siarkowy – pochodzący z przemian białek, a właściwie z ich aminokwasów siarkowych oraz kwas fosforowy – pochodzący z przemian fosfolipidów, fosfoprotein, a także mononukleotydów. Przykładowo w ciągu doby powstaje około 0,3–0,4 mola kwasu mlekowego w erytrocytach, który po przemieszczeniu się do osocza dysocjuje, dostarczając jony H^+ . Natomiast w płucach istotnym źródłem jonów H^+ jest oksyhemoglobina. Przyłączeniu 4 cząsteczek tlenu do hemoglobiny towarzyszy odłączenie 2 jonów H^+ od oksyhemoglobiny. Przyjmuje się, że 1 mol oksyhemoglobiny uwalnia około 0,7 mola jonów H^+ .

W warunkach fizjologicznych stężenie kationów H^+ w przestrzeniach wodnych ustroju jest bardzo niskie w porównaniu z innymi jonami. W płynie wewnątrzkomórkowym stężenie jonów wodorowych wynosi około 100 nmol/l, czemu odpowiada wartość pH około 7, lecz w komórkach o zredukowanym metabolizmie stężenie kationów wodorowych jest niższe – w erytrocytach wynosi około 65 nmol/l.

W płynie pozakomórkowym stężenie jonów wodorowych utrzymywane jest w granicach od 35 do 45 nmol/l, czyli na średnim poziomie 40,0 nmol/l, któremu odpowiada wartość pH rzędu 7,4. W różnych stanach chorobowych obserwowany zakres zmian stężeń jonów wodorowych we krwi mieści się w granicach od 160 do 20 nmol/l, czemu odpowiadają wartości pH w zakresie 6,8–7,7.

Fizjologiczne wartości parametrów równowagi kwasowo-zasadowej we krwi u człowieka przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Wartości parametrów równowagi kwasowo-zasadowej u ludzi

Parametry	Zakres wartości prawidłowych
[H ⁺]	35,5–44,7 nmol/l
pH	7,35–7,45
pCO ₂	4,7–6,0 kPa = 35–45 mmHg
HCO ₃ ⁻	24–28 mmol/l
Wszystkie zasady buforujące pełnej krwi	44–48 mmol/l
Niedobór lub nadmiar zasad buforujących	(-2,5)–(+2,0) mmol/l

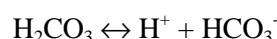
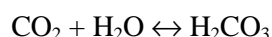
Nadmiar lub niedobór zasad jest miarą zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej. Nadmiar zasad (oznaczany +) stanowi różnicę między sumą stężeń wszystkich zasad buforujących (uwzględniających hemoglobinę, białczany, fosforany, wodorowęglany), a tzw. normalnymi zasadami buforującymi. Pod pojęciem niedobór lub nadmiar zasad buforujących należy rozumieć taką ilość mmoli mocnego kwasu lub mocnej zasady, którą należy dodać do 1 litra krwi, aby stężenie zasad buforujących wróciło do wartości prawidłowych, czyli aby wartość pH krwi doprowadzić do normy. Ocenę równowagi kwasowo-zasadowej przeprowadza się na podstawie pomiaru niektórych tylko parametrów tej równowagi, czyli pH i pCO₂, gdyż współczesne analizatory równowagi kwasowo-zasadowej z reguły dokonują pomiaru tych parametrów, natomiast pozostałe są wyliczane automatycznie.

W warunkach fizjologicznych utrzymywany jest prawidłowy bilans dobowy jonów H⁺, którego wartości u człowieka dorosłego przedstawia tabela 2.

Tabela 2. Bilans dobowy jonów H⁺ w organizmie dorosłego człowieka

Kationy H ⁺ w ciągu 24 godz.			
Wytwarzane lub pobierane		Wydalane z organizmu	
Lotny kwas		przez płuca	
CO ₂	15–20 mol	CO ₂	15–20 mol
Nielotne kwasy:		mocz	
organiczne	15 mmol		
H ₂ PO ₄ ⁻	15 mmol	H ₂ PO ₄ ⁻	30 mmol
SO ₄ ²⁻	40 mmol	NH ₄ ⁺	40 mmol

W ciągu doby człowiek dorosły wytwarza aż 15–20 moli CO_2 i tyleż samo wydalą go przez płuca. Dwutlenek węgla, powstający podczas metabolizmu w mitochondriach, dostaje się drogą dyfuzji do cytoplazmy, po czym do płynu śródmiąższowego, dalej do płynu wewnątrznaczyniowego, skąd (z osocza) dyfunduje do erytrocytów. W erytrocytach pod wpływem specyficznego enzymu, tzw. anhidrazy węglanowej, następuje uwodnienie dwutlenku węgla do H_2CO_3 . W erytrocytach kwas węglowy dysocjuje do H^+ i HCO_3^- .



Anhidraza węglanowa poza erytrocytami występuje w cytoplazmie komórek kanalików proksymalnych, dystalnych i cewek zbiorczych nerek, komórek okładzinowych błony śluzowej trzonu żołądka, komórek pęcherzykowych i śródpęcherzykowych trzustki. Wyjątkowo, poza cytoplazmą, anhidraza węglanowa w komórkach kanalików proksymalnych znajduje się w błonie plazmatycznej po stronie luminalnej, co ma istotne znaczenie w regulacji równowagi kwasowo-zasadowej w nerkach.

W zależności od rodzaju i stanu funkcjonalnego komórek, w których występuje anhidraza węglanowa, jony H^+ mogą być albo wydzielane poza komórki, albo wiązane z anionami wewnątrzkomórkowymi. Aniony HCO_3^- są z reguły usuwane z tych komórek na drodze wymiany z anionami Cl^- . Wymieniacz $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ przemieszcza aniony Cl^- i HCO_3^- na zasadzie antyportu, zgodnie z gradientem stężeń. Wymiana jonów zachodzi w stosunku 1:1, ma zatem charakter elektrobojętny.

Z przedstawionego w tabeli 2 bilansu wynika, że ilość nietlotnych kwasów powstających w organizmie i przyjętych z pożywieniem w ciągu doby wynosi średnio 70 mmol/24 godz. Jednocześnie taka sama ilość nietlotnych kwasów zostaje wydalona z moczem w ciągu doby, przede wszystkim jako kationy NH_4^+ i aniony H_2PO_4^- .

Podstawowe mechanizmy homeostazy ustrojowej, które są odpowiedzialne za utrzymanie równowagi kwasowo-zasadowej wynikają z funkcjonowania w organizmie roztworów buforowych oraz eliminacji równoważników kwaśnych poprzez płuca i nerki.

Podstawowymi roztworami buforowymi organizmu człowieka są: bufor wodorowęglanowy, bufor hemoglobinowy, bufor fosforanowy i bufor białczanowy, które zestawiono w tabeli 3.

Większość uwalnianych jonów H^+ w płynach ustrojowych jest natychmiast przyłączana przez składniki anionowe buforów białczanowych i fosforanowych w przestrzeni wewnątrzkomórkowej, natomiast w przestrzeni pozakomórkowej głównie przez HCO_3^- buforu wodorowęglanowego.

Tabela 3. Podstawowe bufory występujące w organizmie człowieka

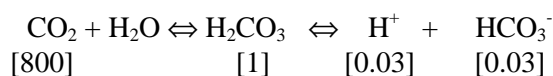
Bufor	Najczęstsze umiejscowienie	Udział w pojemności buforowej krwi (%)
NaHCO ₃ /H ₂ CO ₃	PZK	70
Hb/HHbO ₂	PWK	21
Na ₂ HPO ₄ /NaH ₂ PO ₄	PWK	6
Na-białczany/H-białczany	PWK i PZK	3

gdzie:

PZK – płyn zewnątrzkomórkowy, PWK – płyn wewnątrzkomórkowy

BUFOR WODOROWĘGLANOWY

Bufor wodorowęglanowy jest najważniejszym elementem równowagi kwasowo-zasadowej, zarówno ze względów ilościowych, jak i z uwagi na fakt, że jest najbardziej podatny na oddechowe i metaboliczne mechanizmy regulacyjne. Kwas węglowy może być reprezentowany przez swój bezwodnik CO₂, z którego powstaje:



Liczby pod reakcją odzwierciedlają proporcje, w jakich poszczególne związki występują w stanie równowagi w roztworach wodnych. Zatem, równowaga tej reakcji przesunięta jest bardzo silnie w lewo, dlatego równanie Hendersona-Hasselbalcha można zapisać w dwóch postaciach:

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]} \qquad \text{pH} = \text{pK} + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{\text{pCO}_2 \cdot \alpha}$$

gdzie:

α – 0,0304 dla przeliczenia prężności wyrażonej w mmHg na [CO₂] w mmol/l;

α – 0,226 dla przeliczenia prężności wyrażonej w kPa na [CO₂] w mmol/l;

$\text{pK}_{\text{H}_2\text{CO}_3} = 6,11$.

Licznik równania reprezentuje tzw. składową metaboliczną (nieoddechową) i stanowi wartość 20-krotnie wyższą od wartości mianownika, będącego składową oddechową buforu wodorowęglanowego w równaniu Hendersona-Hasselbalcha. W tabeli 4 przedstawiono fizjologiczne wartości prężności CO₂ we krwi, płynie

pozakomórkowym, powietrzu pęcherzykowym płuc i dla porównania w powietrzu atmosferycznym.

Tabela 4. Ciśnienie cząstkowe CO₂ na terenie tkanek, krwi, w powietrzu płuc oraz atmosferycznym

Dwutlenek węgla w:	pCO ₂ [kPa]	[mmHg]
Tkankach	7,30	55
Krwi żyłnej	6,10	46
PZK	6,10	46
Krwi tętniczej	5,30	40
Powietrzu pęcherzykowym	5,30	40
Powietrzu atmosferycznym	0,04	0,3

gdzie:

PZK – płyn zewnątrzkomórkowy

Z całej puli dwutlenku węgla powstającego w organizmie około 75% wchodzi w reakcję z wodą (katalizowaną przez anhidrazę węglanową), której produktami są jony H⁺ i HCO₃⁻, około 15% dwutlenku węgla tworzy połączenia karbaminianowe z wolnymi grupami α-aminowymi N-terminalnych reszt waliny łańcuchów polipeptydowych, szczególnie hemoglobiny, a jedynie około 5% dwutlenku węgla jest transportowane w postaci gazu fizycznie rozpuszczonego w wodzie przestrzeni wewnątrznaczyniowej.

Bufor wodorowęglanowy działa w organizmie w układzie otwartym, bezwodnik kwasu węglowego CO₂ jest usuwany przez płuca. W ten sposób kontrolowane jest stężenie kwasu. Natomiast poziom drugiego składnika regulowany jest działaniem nerek (poprzez resorpcję i regenerację HCO₃⁻).

Płuca zapewniają eliminację końcowego produktu przemiany materii oraz uczestniczą w regulacji równowagi kwasowo-zasadowej poprzez utrzymywanie prawidłowego ciśnienia cząstkowego CO₂ we krwi i płynie pozakomórkowym.

Ponieważ organizm jest układem otwartym, pojemność buforowa buforu wodorowęglanowego jest ponad 5-krotnie wyższa od obliczonej pojemności tego buforu w układzie zamkniętym.

Transport dwutlenku węgla odbywa się dzięki dyfuzji zgodnej z gradientem stężeń CO₂ po obu stronach bariery pęcherzykowo-włośniczkowej, który jest utrzymywany poprzez perfuzję naczyń krwionośnych płuc i wentylację pęcherzyków płucnych.

Wentylacja, a zatem eliminacja CO₂ są regulowane za pośrednictwem ośrodka oddechowego w podwzgórz, którego chemoreceptory są wrażliwe na pCO₂

i pH krwi. Poprzez ten mechanizm narząd oddechowy może w szerokim zakresie regulować wydalanie CO_2 i równowagę kwasowo-zasadową.

Regulacja metaboliczna równowagi kwasowo-zasadowej przede wszystkim sprowadza się do eliminacji jonów H^+ poprzez nerki oraz do zapewnienia odpowiedniej ilości podstawowej zasady tego buforu, mianowicie jonów HCO_3^- . Choć jony te są wytwarzane w erytrocytach w ilościach adekwatnych do pCO_2 , to jednak nerki decydują o utrzymaniu ich prawidłowego stężenia. Rola nerek w tym zakresie polega na resorpcji zwrotnej jonów HCO_3^- z moczu pierwotnego oraz na ich regeneracji w cewkach nerkowych.

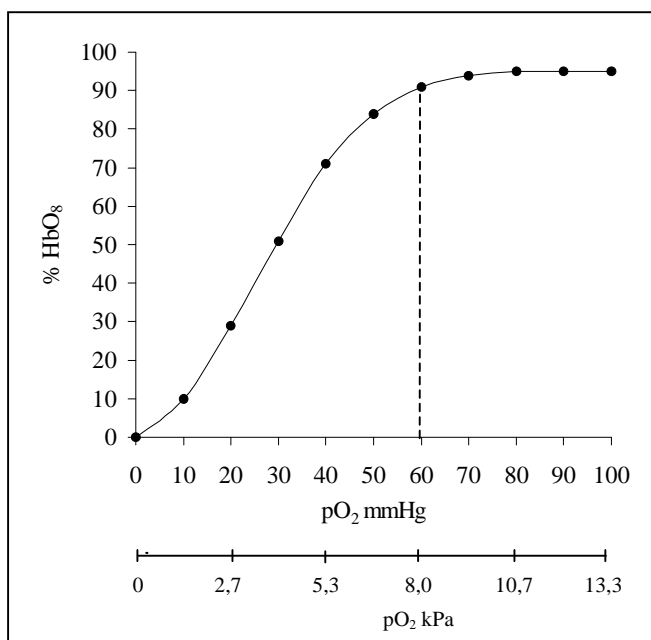
Mechanizm resorpcji zwrotnej HCO_3^- sprawia, że w moczu prawidłowym brak wodorowęglanów. Polega na tym, że z pierwotnego przesączu osocza około 20% jonów HCO_3^- jest wprost resorbowane zwrotnie wraz z jonami Na^+ , które wymieniane są z jonami H^+ w kanalikach proksymalnych. Zapoczątkowane „zakwaszanie” przesączu pierwotnego sprawia, że już w kanalikach proksymalnych pozostałe jony HCO_3^- zaczynają łączyć się z jonami H^+ , tworząc H_2CO_3 . Podobna reakcja ma również miejsce w kanalikach dystalnych. Wytworzony kwas węglowy jest rozkładany do CO_2 i H_2O w reakcji katalizowanej przez anhidrazę węglanową w kanalikach proksymalnych, natomiast w kanalikach dystalnych, w których pH moczu ma znacznie niższą wartość, reakcja zachodzi samorzutnie. Wytworzony dwutlenek węgla dyfunduje zgodnie z gradientem prężności z moczu pierwotnego obecnego w kanalikach nerkowych do komórek kanalików. W komórkach kanalików nerkowych CO_2 pod wpływem anhidrazy węglanowej ulega uwodnieniu do kwasu węglowego, który dysocjuje do H^+ i HCO_3^- . Z komórek kanalików nerkowych jony H^+ przechodzą na powrót do przestrzeni wewnątrzcewkowej, natomiast jony HCO_3^- dyfundują do przestrzeni zewnątrzkomórkowej, sprawiając, że cała reszta jonów HCO_3^- stanowiąca 80% w pierwotnym przesączu jest resorbowana zwrotnie, czyli eliminowana z moczu ostatecznego.

Regenerację jonów HCO_3^- w nerkach umożliwia buforowanie jonów H^+ w moczu przez niewodorowęglanowe zasady buforujące. W komórkach cewek nerkowych może ulec uwodnieniu, powstający w przemianach wewnątrzkomórkowych CO_2 do H_2CO_3 przy udziale anhidrazy węglanowej. Wytworzony kwas węglowy dysocjuje do jonów H^+ i HCO_3^- . Jony wodorowęglanowe uzupełniają pulę zasad buforujących płynu zewnątrzkomórkowego. Natomiast jony wodorowe wędrują do światła cewek nerkowych, głównie dystalnych oraz zbiorczych, gdzie ulegają związaniu z jonami HPO_4^{2-} , przekształcając je w jony H_2PO_4^- . Wiążą się też z amoniakiem wytwarzanym w komórkach, ostatecznie przekształcając go w jony amoniowe NH_4^+ . W mniejszym stopniu jony wodorowe wiążą się z innymi zasadami buforującymi, takimi jak kreatynina ($\text{pK}=5$), kwas moczowy ($\text{pK}=5,8$), zwłaszcza, gdy pH moczu jest niskie.

BUFOR HEMOGLOBINIANOWY

Bufor hemoglobinianowy współdziała z buforem wodorowęglanowym w regulacji równowagi kwasowo-zasadowej. Hemoglobina zawiera aż 38 reszt histydynowych, których pierścienie imidazolowe biorą bezpośredni udział w wiązaniu i uwalnianiu jonów H^+ . Bogactwo w reszty histydynowe hemoglobiny sprawia, że ma ona sześciokrotnie większy udział w buforowaniu płynu pozakomórkowego niż białka osocza. Oksyhemoglobina $[Hb(O_2)_4]$ jest mocniejszym kwasem ($pK = 6.81$) niż deoksyhemoglobina ($pK = 8.03$). W płucach mol oksyhemoglobiny uwalnia 0.7 mola jonów H^+ , w tkankach mol deoksyhemoglobiny wiąże 0.7 mola jonów H^+ . Działanie Hb jako buforu jest zatem uzależnione od jej funkcji transportera tlenu.

Procentowe wysycenie hemoglobiny tlenem jest zależne od pO_2 w osoczu. Zależność tę przedstawia tzw. krzywa dysocjacji oksyhemoglobiny:

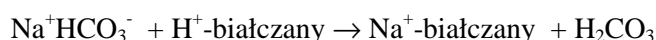
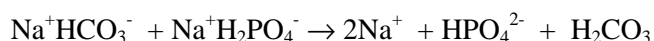


Ryc. 1. Krzywa dysocjacji oksyhemoglobiny.

Ze spłaszczenia górnej części krzywej wynika, że przy ciśnieniu tlenu powyżej 60 mmHg, nawet znaczne zmiany ciśnienia wywołują tylko małe różnice w wysyceniu tlenem hemoglobiny, co sprzyja prawie maksymalnemu pobieraniu tlenu w płucach. Jednak przy ciśnieniu parcjalnym niższym niż 60 mmHg zdolność wiązania tlenu gwałtownie spada, sprzyja to uwalnianiu tlenu na obwodzie, natomiast utrudnia lub uniemożliwia pobieranie O_2 w płucach z powietrza o niskim pO_2 . Zakwaszenie krwi, wzrost temperatury oraz wzrost stężenia 2,3-difosfoglicerynianu

w erytrocytach, wywołują spłaszczenie i przesunięcie krzywej dysocjacji w prawo, tzn. zmniejsza się powinowactwo hemoglobiny do tlenu. Jak już wiadomo, CO₂ z tkanek dyfunduje do krwi, w erytrocytach powstaje z niego H₂CO₃, który dysocjuje na jon H⁺ i HCO₃⁻. Zakwaszenie powoduje zmniejszenie powinowactwa hemoglobiny do tlenu w tkankach, czego konsekwencją jest oddawanie tlenu tkanekom, a wiązanie przez hemoglobinę jonów H⁺, które transportuje do płuc. Ten mechanizm wyrównywania stężenia jonów H⁺ w erytrocytach nazywa się **efektem Bohra**. Jon HCO₃⁻ dyfunduje do osocza na wymianę z jonem Cl⁻, stanowiąc stałe źródło uzupełniające poziom podstawowej zasady buforującej krwi.

W naczyniach włosnaczkowych płuc reakcje przebiegają w kierunku przeciwnym niż w innych tkankach. Z hemoglobiny powstaje oksyhemoglobina, mocniejszy kwas, od którego oddysocjują jony H⁺, uwalniany jest także CO₂ z połączeń karbaminianowych. Aniony HCO₃⁻ przechodzą z osocza do erytrocytów na wymianę z jonami Cl⁻. Powstały H₂CO₃ jest rozkładany przy udziale anhidrazy węglanowej do CO₂ i H₂O. Dwutlenek węgla dyfunduje do powietrza pęcherzykowego. Stężenie anionów HCO₃⁻ maleje. Zachodzą również reakcje pomiędzy układami buforowymi, które dostarczają jonów H⁺ i powodują dalsze (20–25%) obniżenie poziomu anionów HCO₃⁻, mianowicie:



Podsumowując można powiedzieć, że działanie buforu hemoglobinowego przede wszystkim polega na wiązaniu jonów H⁺ w obrębie naczyń włosnaczkowych wszystkich tkanek organizmu, a następnie ich uwalnianiu w naczyniach włosnaczkowych płuc. Hemoglobina jest potrzebna do pełnej efektywności działania buforu wodorowęglanowego w układzie otwartym. Działanie wszystkich buforów płynu pozakomórkowego sprowadza się do utrzymania w nim odpowiedniego stężenia CO₂ i anionów HCO₃⁻, a tym samym do utrzymania stężenia kationów H⁺ w granicach wartości fizjologicznych.

BUFOR FOSFORANOWY

Bufor fosforanowy jest buforem przestrzeni wewnątrzkomórkowej, stanowiącym około 6% pojemności buforowej krwi. Dla buforu fosforanowego w zakresie pH około 7 ważna jest stała równowagi następującej reakcji:



Stała $K_{\text{H}_2\text{PO}_4^-}$ - wynosi $6,2 \cdot 10^{-8}$, ($\text{p}K_2 = 6,8$).

W buforze fosforanowym krwi, którego pH = 7,4 stosunek stężeń fosforanu II-rzędowego do fosforanu I-rzędowego wynosi 4:1



Fosforany obecne w moczu pierwotnym warunkują wydalanie jonów H^+ oraz powstawanie wodorowęglanów w nerkach. Bufor fosforanowy jest najważniejszym pod względem ilościowym buforem moczu, biorącym udział w wytwarzaniu kwaśności miareczkowej. W buforze fosforanowym moczu (pH około 6) stosunek stężeń fosforanu II-rzędowego do fosforanu I-rzędowego wynosi 1:4.



Zmiana stosunku fosforanów w buforze fosforanowym moczu w porównaniu z ich stosunkiem w buforze krwi wynika ze zamiany fosforanu II-rzędowego w fosforan I-rzędowy skutkiem wiązania jonów wodorowych wydzielanych przez kanaliki dystalne i zbiorcze podczas zaoszczędzania zasad przez nerki.



Wydalenie z moczem nadmiernych ilości fosforanów I-rzędowych (H_2PO_4^-) podwyższa pH krwi, natomiast nadmierne wydalanie fosforanów II-rzędowych (HPO_4^{2-}) obniża pH krwi. Zwiększone wydalanie jonów fosforanowych z moczem następuje w nadczynności przytarczyc. Fosforany tylko częściowo są resorbowane w kanalikach nerkowych. Jeśli moczu ma odczyn alkaliczny, jony fosforanowe łatwo reagują z obecnymi w moczu jonami wapniowymi i magnezowymi, tworząc nierozpuszczalne sole, będące najczęstszą przyczyną powstawania kamieni nerkowych. Zaburzenie równowagi kwasowo-zasadowej prowadzi do kwasicy lub zasadowicy.

Kwasica oznacza stan, w którym dochodzi do przesunięcia pH krwi w kierunku kwaśnym, w wyniku np. nagromadzenia we krwi nadmiernych ilości substancji o charakterze kwaśnym.

Zasadowica oznacza stan, w którym dochodzi do przesunięcia pH w kierunku zasadowym, w wyniku, np. nagromadzenia we krwi nadmiernych ilości substancji o charakterze zasadowym.

Zaburzeniom równowagi kwasowo-zasadowej towarzyszą zmiany w równowadze wodno-elektrolitowej, zwłaszcza może zaistnieć wędrowka jonów potasu między komórką a przestrzenią pozakomórkową. W kwasicy jony potasu przechodzą z komórek na zewnątrz w wyniku wymiany na pozakomórkowe jony wodorowe. W zasadowicy jony potasu wchodzi do komórek w wyniku wymiany na wewnątrzkomórkowe jony wodorowe i w osoczu maleje stężenie jonów K^+ .