

Zastosowanie modelu Stewarta do analizy zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej u psów z przewlekłą niewydolnością nerek

JAN MARCZUK, JÓZEF FILAR, MICHELE DUCCI*, RYSZARD BOBOWIEC**,
URSZULA KOSIOR-KORZECKA**, HUBERT NOWAKOWSKI

Zakład Analityki Klinicznej Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych Zwierząt Wydziału Medycyny Weterynaryjnej AR,
ul. Głęboka 30, 20-612 Lublin

*Dipartimento di Anatomia, Biochimica e Fisiologia Veterinaria Università Degli Studi Di Pisa,
Viale delle Piagge, 2-56124 Pisa

**Zakład Patofizjologii Katedry Przedklinicznych Nauk Weterynaryjnych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej AR,
ul. Akademicka 12, 20-033 Lublin

Marczuk J., Filar J., Ducci M., Bobowiec R., Kosior-Korzecka U., Nowakowski H.
**Applications of the Stewart model for the analysis of acid-base disturbances
in dogs with chronic renal insufficiency**

Summary

The objective of these studies was to introduce the Stewart approach to analyses of acid-base changes in dogs with the chronic renal failure (CRF). The acid-base status was investigated in 12 healthy dogs and 20 dogs with CRF. In the CRF affected dogs the level of urea and creatinin rose to 350 mg/dl and 394.8 $\mu\text{mol/l}$ respectively. The three independence variables (P_{CO_2} , SID-strong ion difference, and the A_{tot} -sum of net charges of nonvolatile plasma buffers (albumin + inorganic phosphate) together with the strong ion gap (SIG) were calculated by a method adopted from articles employing Stewart's approach. The SID averaged 41.85 mEq/l and 48.81 mEq/l in normal and diseased dogs respectively. Nonvolatile plasma buffers (A_{tot}) were higher especially in more severely diseased dogs. The most considerable changes in affected dogs have been observed in SIG where, together with the increasing values of urea, the quantity of SIG successively dropped, attaining negative values (-28.03 mEq/l). The albumin values were significantly associated with the SID values. All affected dogs have metabolic acidosis partly compensated by respiratory alkalosis. As has been clearly observed the estimation of SIG may be used as an accurate marker of CRF in dogs.

Keywords: SIG, SID, A_{tot} , renal insufficiency

Niedoskonałość wyliczanych dotychczas parametrów równowagi kwasowo-zasadowej (rkz), takich jak nadmiar zasad (\pm BE) czy luka anionowa (LA) (2, 10), zachęciła do wprowadzenia zasad Stewarta (1, 4, 6, 9). Oparte one są o tzw. uproszczony model silnych jonów oraz o zachowanie zasady elektroneutralności między przedziałami płynów ustrojowych (3, 5). Wprowadzają równocześnie do analizy rkz tzw. zmienne niezależne, tj. SID – różnica silnych jonów, PCO_2 – ciśnienie CO_2 w osoczu oraz A_{tot} – sumę albumin (alb) i nieorganicznych fosforanów (Pi) jako wskaźnik ujemnych ładunków przenoszonych przez tzw. nietlotne bufory osocza. W organizmie nie ma bowiem dokładnej regulacji pH czy HCO_3^- , jest natomiast, wg Stewarta, dokładna analiza i kontrola SID (9). Według tego modelu, tylko wymienione zmienne niezależne pierwotnie decydują o aktualnej wartości pH krwi (14). Dotychczas używane zmienne ($[\text{HCO}_3^-]$, pH, % objętościowy CO_2 (%/v CO_2 oraz \pm BE) stanowią w analizie Stewarta zmienne zależne, będące pod wpływem zmiennych niezależnych. W poszukiwaniach prak-

tycznego i klinicznie przydatnego sposobu wykorzystania analizy Stewarta dużą użyteczność przynosi obecnie wyznaczanie SIG (strong ion gap – luka silnych jonów), będącej miarą niemierzonych silnych anionów (tutaj: siarczanów, moczanów, mleczanów) lub kationów (NH_4^+) (4). W niniejszych badaniach przy pomocy tej analizy wyznaczono SID, A_{tot} i SIG dla psów zdrowych i z przewlekłą niewydolnością nerek (pnn).

Celem badań było określenie, w oparciu o analizę Stewarta, przydatności obliczania różnicy silnych jonów (SID) i luki silnych jonów (SIG) do oceny stopnia niewydolności nerek u psów.

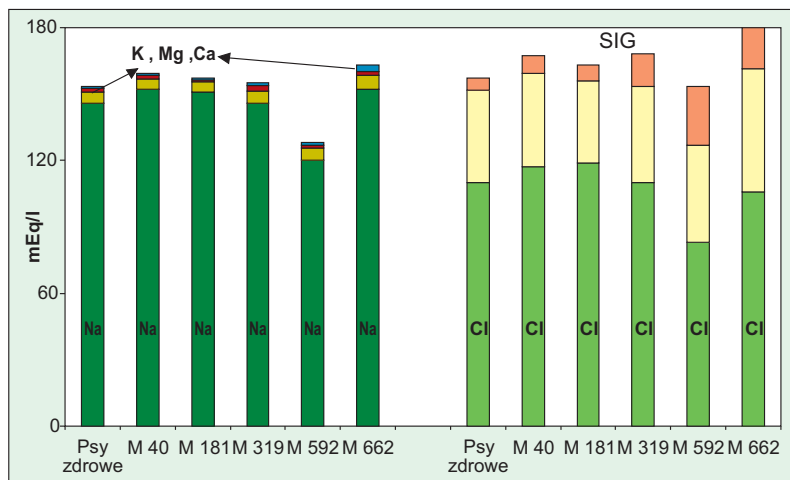
Materiał i metody

Badania przeprowadzono na 12 psach zdrowych (3-10 lat) obojga płci, różnych ras i 20 chorych (3-15 lat), u których na podstawie badania klinicznego, badań laboratoryjnych krwi i moczu rozpoznano przewlekłą niewydolność nerek (pnn). We krwi oznaczano stężenia: mocznika (U) enzymatycznym testem kolorymetrycznym firmy Human, kreatyniny zestawem

Tab. 1. Wartości zmiennych niezależnych u psów z przewlekłą niewydolnością nerek (n = 20)

Mocznik \bar{x} (mg/dl)	P CO ₂	SID (różnica silnych jonów)	A _{tot} (ładunek słabych kwasów)	SIG (luka silnych jonów)
Psy zdrowe	38,00 ± 5,21	41,85 ± 7,76	13,16 ± 2,74	5,57
100	39,28 ± 6,31	43,06 ± 5,98	23,50 ± 4,59*	0,60* ± 0,11
200	36,69 ± 4,78	44,19 ± 5,78*	23,09 ± 3,05*	3,88 ± 0,39
300	38,75 ± 5,78	43,07 ± 4,67	28,91 ± 6,34*	-5,61* ± 0,89
400	39,66 ± 7,43	50,51 ± 7,21*	43,69 ± 5,64*	-9,81* ± 1,09
500	29,00 ± 4,98*	43,17 ± 5,32	43,35 ± 5,32*	-14,22* ± 2,11
600	32,25 ± 5,32*	44,89 ± 6,45	49,08 ± 5,87*	-18,69* ± 2,89

Objaśnienia: p < 0,05 w odniesieniu do psów zdrowych

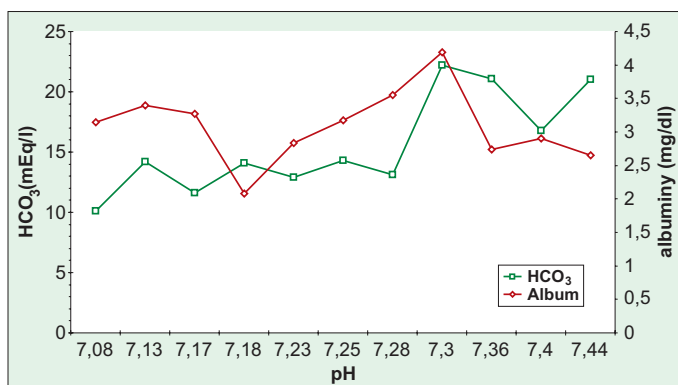


Ryc. 1. Równowaga ładunków osocza psów zdrowych (n=12) i z przewlekłą niewydolnością nerek (n=32)

odczynnikowym Cormay, sodu, potasu, wapnia zjonizowanego, chloru analizatorem elektrolitów AVL 9180, fosforu i magnezu zestawem Cormay, a parametry rzk (pH, PCO₂, PO₂, HCO₃⁻, ± BE) analizatorem Ciba Corning 238.

Wyliczenia SID, A_{tot}, SIG. Osoczną wartość SID w mEq/l (strong-ion difference – różnica silnych jonów) wliczono po odjęciu sumy głównych silnych kationów (w mEq/l) od sumy głównych silnych anionów (w mEq/l) przyjmując poziom kwasu mlekowego jako 1,5 mEq/l według wzoru:

$$\text{SID (w mEq/l)} = (\text{Na}^+ + \text{K}^+ + \text{Ca}^{2+} + \text{Mg}^{2+}) - (\text{Cl}^- + 1,5)$$



Ryc. 2. Zależność zmian HCO₃ i albumin od pH osocza psów z pnn

Matematycznie SID równe jest, wprowadzonej przez Singera i Hastingsa, zasadzie buforowej (BB). Całościową sumę słabych buforujących kwasów (A_{tot}) w mEq/l, wliczono z czystego ładunku nietlotnych buforów osocza, który w oparciu o różne, dostępne dane literaturowe (3, 4, 9) można wyrazić () jako:

$$A_{\text{tot}} \text{ (w mEq/l)} = 4 \times \text{alb (g/dl)} + 1,8 \text{ Pi (mg/dl)}$$

Ocenę niemierzonych silnych jonów umożliwiło wyliczenie SIG (strong ion gap – luka silnych jonów) odzwierciedlające różnicę między silnymi niemierzonymi kationami a anionami (a nie różnicę między niemierzonymi kationami i anionami, jak przedstawia to LA):

$$\text{SIG (w mEq/l)} = \text{SID} - \text{HCO}_3^- - A_{\text{tot}}$$

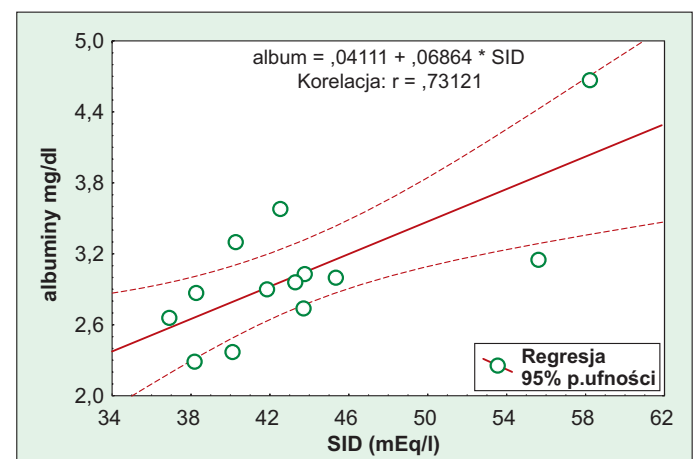
Wyniki i omówienie

Psy zdrowe. Średnie wartości zmiennych niezależnych były następujące: PCO₂ 29 ± 4,5 mmHg, SID 41,85 ± 7,46 mEq/l, A_{tot} 13,16 ± 3,91 mEq/l oraz wyliczona SIG 5,57 ± 1,67 mEq/l.

Psy z pnn. Średnie wartości mocznika i kreatyniny w osoczu były wysokie i wynosiły, odpowiednio, 350 ± 61 mg/dl i 9,97 ± 2,11 mg/dl. U psów z pnn zmiany parametrów rzk wg zasad Stewarta były widoczne w odniesieniu do A_{tot} (tab. 1) i SIG. Samo wyznaczenie SID nie było wskaźnikowe (tab. 1), natomiast okazało się użyteczne przy wyliczeniu nadzwyczaj przydatnego wskaźnika, jakim jest SIG. Wartości SIG sukcesywnie spadały (do -28,03 ± 4,3 mEq/l przy U 638,46 mg/dl) wraz z rosnącym poziomem mocznika w osoczu. Odwrotny kierunek zmian dotyczył A_{tot}. Średnia wartość SIG dla psów z pnn wyniosła -10,2 ± -1,65. Zestawiona na

ryc. 1 wartość ładunków ujemnych w osoczu psów z pnn pokazuje rosnący poziom anionów (ładunków ujemnych) przy nasilającej się u nich, wskutek podnoszących się poziomów mocznika. Wynika on, przy małym udziale SID, przede wszystkim z akcentacji SIG.

Przedstawiony na ryc. 2 wykres zmian poziomu albumin i HCO₃⁻, uwidacznia pewną zależność poziomu HCO₃⁻ od pH w analizowanych przypadkach pnn, nato-



Ryc. 3. Zależność poziomu albumin od SID w przebiegu pnn u psów (n=13)

miast przebieg krzywej zawartości albumin nie pozostaje w związku z osocзовymi wartościami pH. Między SID a poziomem albumin, w przebiegu pnn u psów, można wykazać zależność wprost proporcjonalną ($r = 0,73$) (ryc. 3), a A_{tot} pozostaje w odwrotnym związku z pH ($r = -0,80$).

Zwykle stan równowagi kwasowo-zasadowej organizmu wnioskowany jest z osoczewej analizy rzk opartej na pomiarach pH i P_{CO_2} oraz wyliczeniach z nich (HCO_3^-) w oparciu o równanie Hendersona-Hasselbalcha (H-H) (2, 11, 12). Wartość \pm BE (pełnej krwi) określana jest z kolei z pomiaru osoczewego pH i P_{CO_2} i stężenia hemoglobiny (Hb g/l krwi) za pomocą albo algorytmu, albo normogramu Siggaard-Andersena. Przedstawiona ocena stanu rzk w oparciu o zasady Stewarta wymagała oznaczenia i wyliczenia zmiennych regulowanych w osoczu niezależnie: P_{CO_2} , SID, i A_{TOT} (6, 9). SID i P_{CO_2} kontrolowane są odpowiednio przez nerki i układ oddechowy. Osoczone stężenia nietlotnych słabych kwasów, chociaż w dużym stopniu wpływają na stan rzk, regulowane są dla celów nie związanych bezpośrednio z homeostazą rzk (8).

Zgodnie z zasadami Stewarta, pierwotne zaburzenia rzk pochodzą z odchyżeń w osocзовych wartościach jednej lub kilku zmiennych niezależnych, przy czym czasem może wystąpić kilka pierwotnych zaburzeń rzk w formie addytywnej lub nakładającej się na siebie (5, 11). Przeprowadzona analiza rzk przypadków pnn u psów wskazuje na występowanie u nich pierwotnej kwasicy metabolicznej (KM) powodowanej, przy małym udziale SID, zwiększeniem A_{tot} , głównie z powodu hiperfosfatemii. Wyliczona wartość A_{tot} dla psów zdrowych (13,60 mEq/l) progresywnie rosła u psów z pnn w miarę podnoszącego się poziomu mocznika we krwi. Przeciwnie SIG, stopniowo obniżała się do $-28,03$ mEq/l, przy rosnących stężeniach mocznika (tab. 1). Ze względu na fakt, że zmiany SID nie w pełni wskazują na KM, wówczas A_{tot} wnosi dodatkowe informacje. Przy niskim A_{tot} zwykle jest hyperchloremia, która obniża SID. U psów z ciężką postacią pnn (poziom mocznika > 600 mg/dl) A_{tot} przekraczało wartość 60 mEq/l. W niniejszych badaniach wykazano również silną korelację ($r = 0,73$) między SID a poziomem albumin. Obserwacje te wskazują, że zaburzenia A_{tot} są równoważone zmianami SID. Należy nadmienić, iż tradycyjnie za metaboliczne zmiany w rzk uważane są przesunięcia w (HCO_3^-) (7, 13) będącego wg Stewarta zmienną zależną.

Najbardziej jednak przekonującym wskaźnikiem KM, wskazującym zarazem na jej przyczynę, jest wyprowadzona z założeń Stewarta luka silnych jonów (SIG) (3, 4). Ponieważ uwzględnia zmienność A_{tot} , tj. albumin i Pi w osoczu, trafnie zatem, wyznaczając niemierzalne silne jony, wyklucza wpływ jonów buforujących. Przy analizowanej kwasicy metabolicznej wysoka wartość ujemna SIG spowodowana jest niemierzonymi silnymi anionami (siarczanami, moczanami, mleczanami). W przypadku, gdy SIG zbliżone jest do zera to zwykle mamy do czynienia z zatrzymaniem jonów Cl^- . Dodatnia wysoka wartość SIG (powyżej $+6$ mEq/l) mówi o wzroście silnych niemierzonych kationów. Przydatność SIG jest szczególnie wysoka dla wykrycia „niemierzonych” anio-

nów u krytycznie chorych, hypoalbuminemicznych pacjentów przy normalnym pH i \pm BE (11). Jeśli odniesiemy podaną interpretację do wartości uzyskanych od badanych psów z pnn, to przyczyna kwasicy staje się łatwo widoczna. U zdrowych psów $\text{SID} = 41,85$ mEq/l a u psów z mocznicą rosło do 50,51 mEq/l. Z kolei wysoka ujemna wartość SIG (do $-28,03$ mEq/l) odzwierciedla rosnący w osoczu poziom nie oznaczanych anionów w tym przypadku siarczanów, NEFA i mleczanów w związku z pnn. Równocześnie rosnące wartości nietlotnych słabych kwasów buforujących (A_{tot}) są odzwierciedleniem nerkowego zatrzymywania fosforanów, wywierających efekt zakwaszający. Źródłem kwasu mlekowego, w stanach takich jak pnn, są komórki zapalne ogniskujące się zawsze w narządzie dotkniętym procesem chorobowym. Rozwijająca się kwasica mleczanowa z powodu, co jest godne uwagi, metabolizmu tlenowego, jest nie tylko przyczyną zaburzeń rzk, ale również markerm śmiertelności (11).

W podsumowaniu należy podkreślić, iż przy złożonym charakterze zaburzeń rzk z powodu m.in. działania kompensacji oddechowej i wątrobowej bardziej przydatne do jej oceny są łatwo wyliczalne wskaźniki oparte o model Stewarta. Analiza zaburzeń rzk wg zasad Stewarta ma wartość heurystyczną, gdyż zmierza do dojścia do źródeł rozwijającego się zaburzenia rzk. Zmienne niezależne dostarczają więcej informacji klinicznych niż starsze parametry, takie jak \pm BE czy LA (2). Perspektywicznie opracowanie programu komputerowego z wykorzystaniem zmiennych niezależnych mogłoby dać nowy wgląd do starego problemu.

Piśmiennictwo

1. Alfaro V., Pesquero J., Palacios L.: Acid-base disturbance during hemorrhage in rats: significant role of strong inorganic ions. *J. Appl. Physiol.* 1999, 86, 1617-1625.
2. Bobowiec R., Wójcik M., Martelli F., Tusińska E.: Zmiany luki anionowej indukowane NH_4Cl i furosemidem u królików. *Medycyna Wet.* 2002, 58, 456-461.
3. Constable P. D.: Total weak acid concentration and effective dissociation constant of nonvolatile buffers in human plasma. *J. Appl. Physiol.* 2001, 91, 1364-1371.
4. Constable P. D., Hinchcliff K. W., Muir W. W.: Comparison of anion gap and strong ion gap as predictors of unmeasured strong ion concentration in plasma and serum from horses. *Am. J. Vet. Res.* 1998, 59, 881-887.
5. Constable P. D.: A simplified strong ion model for acid-base equilibria: application to horse plasma. *J. Appl. Physiol.* 1997, 83, 297-311.
6. Corney H. E.: Stewart and beyond: New models of acid-base balance. *Kidney Int.* 2003, 64, 777-787.
7. Darcy H.: Relationship between urine ammonium ion excretion and urine anion gap in dogs. *Am. J. Res.* 1991, 52, 1956-1959.
8. Figge J., Mydosh T., Fencl V.: Serum proteins and acid-base equilibria: a follow-up. *J. Lab. Clin. Med.* 1992, 120, 713-719.
9. Fencl V., Leith D. E.: Stewart's quantitative acid-base chemistry: Applications in biology and medicine. *Respiration Physiol.* 1993, 91, 1-16.
10. Gluck S. L.: Acid-base. *Lancet* 1998, 352, 474-479.
11. Kellum J. A.: Recent advances in acid-base physiology applied to critical care. *Intensivmed* 2000, 37, 541-548.
12. Parker A. J., Hamlin G. P., Coleman C. J., Fitzpatrick L. A.: Quantitative analysis of acid base in *Bos indicus* steers subjected to transportation of long duration. *J. Anim. Sci.* 2003, 81, 1434-1439.
13. Szenci O., Felkai F., Märcz I., Takács E.: Ionized calcium, total calcium and acid-base values of blood in healthy and acidotic dogs. *J. Vet. Med. A* 1998, 35, 125-128.
14. Whitehair K. J., Haskins S. C., Whitehair J. G., Pascoe P. J.: Clinical applications of quantitative acid-base chemistry. *J. Vet. Intern. Med.* 1995, 9, 1-11.