

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА КОРРЕКЦИОННЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ФОСФАТБИНДЕРОВ В ОТНОШЕНИИ ЭКСКРЕТОРНОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК НА МОДЕЛИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У КОШЕК

Войтова Л.Ю.^{1,2}, Медведев И.Н.¹, Зеленова Е.М.²

¹Курский институт социального образования (филиал) РГСУ, Курск, e-mail: ilmedv1@yandex.ru;

²Российский университет дружбы народов, Москва

Хроническая почечная недостаточность – это широко распространенное заболевание, сопровождающееся азотемией, гиперфосфатемией и не имеющее в своём патогенезе клинически патогноманичных признаков. Все ее клинические признаки обусловлены интоксикацией, и основным синдром «полиурии – полидипсии» вызван снижением концентрационной функции почек. В статье приводятся данные мониторинга модели хронической почечной недостаточности, выполненной на кошках. За период исследований было отобрано 40 кошек различных пород, разделенных на 4 группы по 10 кошек в каждой возрастом 8–12 лет, живой массой 2,5–5,0 кг. Воздействие на гиперфосфатемию в модели хронической почечной недостаточности начинали параллельно с симптоматическим, патогенетическим и заместительным воздействием. В работе представлена динамика общего анализа мочи на фоне применения фосфатбиндеров при третьей стадии почечной недостаточности. Выявлены основные изменения общего состояния животных и основные патогенетические аспекты данной патологии, а также оценена эффективность применения фосфатбиндеров Альмагель НЕО и Ипакитине для купирования гиперфосфатемии. Оценены схемы применения данных препаратов на фоне низкобелковой диеты.

Ключевые слова: почки, хроническая почечная недостаточность, фосфатбиндеры, гиперфосфатемия, синдром полидипсия/полиурия.

EXPERIMENTAL EVALUATION OF CORRECTIONAL POSSIBILITIES FOSFATBINDEROV AGAINST EXCRETORY RENAL FUNCTION, A MODEL OF CHRONIC RENAL FAILURE IN CATS

Vojtova L.Yu.^{1,2}, Medvedev I.N.¹, Zelenova E.M.²

¹Kursk Institute of social education (branch of the institute RSSU (Russian State Social University)), Kursk, e-mail: ilmedv1@yandex.ru;

²Russian Peoples' Friendship University, Moscow

Chronic renal failure – a widespread disease, accompanied by azotemia, hyperphosphatemia, and not having in its pathogenesis clinically patognomaničnih signs. Her clinical signs caused by intoxication, and the main syndrome "polyuria – polydipsia" caused by a decrease in the concentration of kidney function. The article presents data monitoring chronic renal insufficiency model performed on cats. During the period of study were selected 40 cats of various breeds were divided into 4 groups of 10 cats in each age 8–12 years old, live weight of 2.5–5.0 kg. Impact on hyperphosphatemia in chronic renal failure model started in parallel with symptomatic, pathogenetic and substitution effects. The paper presents the dynamics of the overall analysis of urine during treatment with fosfatbinderov at the third-stage renal disease. The basic changes in the general condition of the animals and the main pathogenetic aspects of this disease, as well as evaluate the effectiveness of fosfatbinderovAlmagel Neo Ipakitine and for the relief of hyperphosphatemia. Estimated data application schema drugs on the background of a low protein diet.

Keywords: kidney, chronic renal failure, fosfatbindery, hyperphosphatemia, polydipsia / polyuria syndrome.

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) – это широко распространенное заболевание, сопровождающееся азотемией, гиперфосфатемией и не имеющее в своём патогенезе клинически патогноманичных признаков [2, 3, 4]. При этом все клинические признаки обусловлены интоксикацией, и основным синдром «полиурии – полидипсии» обусловлен снижением концентрационной функции почек. Во многих случаях очевидных

клинических признаков ХПН не наступает даже при развитии выраженной азотемии, когда уже потеряно более 75 % функции нефрона. На поздних стадиях развивается нерегенеративная анемия, уремический гастрит, язвенный стоматит, галитоз, дегидратация [1,4]. На ранних этапах ХПН основная стратегия лечения направлена на соблюдение специальной низкобелковой диеты, включающей в себя фосфатбиндеры, которая обеспечивает достоверное увеличение выживаемости на фоне азотемии [7].

Однако на сегодняшний день остается много нераскрытых вопросов относительно коррекции гиперфосфатемии на различных стадиях ХПН, не разработаны рекомендации для применения конкретных фосфатбиндеров на определенных стадиях ХПН. Научным обществом Великобритании IRIS разработаны лишь рекомендации по концентрации фосфора в сыворотке крови на определенных стадиях ХПН. Следует отметить, что восстановить погибшие нефроны невозможно, однако представляется перспективным разработать схему лечения, способствующую снижению нагрузки на оставшиеся функционирующие нефроны. В этой связи стоит обратиться к популярным сейчас модельным опытам [5,6] для изучения фосфатбиндеров при лечении хронической почечной недостаточности, оценив их потенциал для клинической практики.

Цель исследования: оценить в эксперименте влияние фосфатбиндеров на состав мочи в модели III-ей стадии хронической почечной недостаточности.

Материалы и методы

Для проведения эксперимента было отобрано 40 кошек различных пород в возрасте 8–12 лет, массой тела 2,5–5,0 кг, которым по результатам биохимического исследования был поставлен предположительный диагноз по IRIS (содержание креатинина составляло от 250 до 439 мкмоль/л по данным International Renal Interest Society, IRIS). Животные были разделены на 4 группы по 10 особей в каждой.

ХПН устанавливали по данным обследования, включающего лабораторные исследования и данные методов визуализации. Для постановки окончательного заключения прибегали к биопсии или аутопсии для обнаружения характерных поражений в ткани почек. При диагностике заболевания на поздней стадии нередко первоначальные этиологические факторы установить не удавалось, т.к. преобладали вторичные изменения, общие для терминальных стадий всех заболеваний почек: фиброз, дегенеративные и воспалительные изменения.

Экспериментальное устранение гиперфосфатемии начинали параллельно с симптоматическим, патогенетическим и заместительным воздействием. Кошки первой группы (n=10) в качестве фосфатбиндера получали Альмагель НЕО в дозе 34 мг алгедрата (0,5 мл) на 1 кг массы тела 2 раза в сутки с кормом в течение 30 суток, в последующие 60

суток лечение фосфатбиндерами отсутствовало и животные находились только на диетическом питании. Кошкам второй группы (n=10) давали кормовую добавку Ипакитине (действующее вещество карбонат кальция и хитозан) в дозе 1г на 5 кг живой массы 2 раза в сутки с кормом в течение 90 суток. Животные третьей группы (n=10) получали Ипакитине с едой, Альмагель НЕО через час после кормления в течение 30 суток и далее только Ипакитине в той же дозе в течение 60 суток; четвертая группа (n=10) служила контролем и не получала фосфатбиндеров.

Исследование мочи проводили в день начала эксперимента, на 5, 30, 90-е его сутки. Рентгенологические и ультразвуковые исследования проводили в день начала эксперимента.

Результаты и обсуждение

Модель ХПН на кошках весьма удачна, т.к. среди них болезни почек имеют широкое распространение. По этой причине их иногда считают едва ли не нормальным состоянием стареющих животных данного вида. Между тем кошки подвержены очень широкому спектру патологий почек, одни из которых протекают остро и имеют потенциально обратимый характер при условии своевременного и правильного лечения; другие болезни почек имеют хроническое течение, и для того, чтобы добиться видимого улучшения состояния животного, может понадобиться проведение пожизненной специфической терапии [11].

В ходе эксперимента выяснено, что кошек с III и IV стадией ХПН из всех диагностированных случаев нефропатий составляет не менее 32. Все симптомы вызваны интоксикацией и гемостазиопатией [8,9,10], которые обусловлены снижением концентрационной функции почек. На поздних стадиях развивается нерегенеративная анемия, уремический гастрит, язвенный стоматит, галитоз, дегидратация (табл. 1). Третья стадия, сопровождающаяся тяжелой уремией, имеет выраженные проявления, которые не являются строго специфичными для ХПН. В этой стадии наблюдается полидипсия, полиурия, анорексия, подавленность, обезвоживание, гипотермия, констипация. На фоне гиперацидного гастрита отмечают рвоту, гингивит с язвами на кончике языка и анемичность слизистых оболочек. Обнаруживается вторичный гиперпаратиреоз с нарушением кальций-фосфорного баланса с размягчением костей лицевого черепа. При пальпации часто почки уменьшены в размерах, если же ХПН вызвана поликистозом, гидронефрозом, опухолями – наблюдается увеличение почек, часто бугристость почек. При нарастании азота мочевины в крови нарушается работа поджелудочной железы (гиперамилаземия), развивается уремическая энцефалопатия. Идут нарушения работы сердечно-сосудистой системы: аритмия и брадикардия, гипертензия, гипертрофия левой половины сердца. Ацидоз провоцирует одышку.

Общее состояние животных с III стадией хронической почечной недостаточности

Симптомы III стадии ХПН	Частота встречаемости, %
Анорексия	81 %
Потеря веса	78 %
Полиурия – полидипсия	75 %
Галитоз	65 %
Дегидратация	63 %
Летаргия	32 %
Тусклость шерстного покрова	21 %
Рвота	20 %
Бледность слизистых оболочек	18 %

Начальные стадии развития ХПН (при уровне креатинина ниже 250 мкмоль/л) могут быть скрытыми. В табл. 1 показано процентное соотношение частоты встречаемости признаков при первичном обращении животных, у которых впоследствии диагностируется III стадия ХПН. Следует отметить, что анорексия может наблюдаться в течение 1–7 дней, в то время как потеря веса, согласно анамнестическим данным, длится не менее 3-х месяцев и может достигать срока в 1 год. Увеличивается частота рвоты в течение последних месяцев, которую раньше обычно связывали с физиологическим выводом шерсти. У 73 % всех кошек наблюдалась рвота в утреннее время, натошак, что может быть обусловлено началом развития уремического гастрита. В ходе исследования было установлено, что основными симптомами были анорексия (81 %), потеря веса (78 %), полиурия – полидипсия (75 %), галитоз (65 %), дегидратация (63 %).

Исследования анализа мочи показали значимые отклонения от физиологической нормы в первые сутки по относительной плотности, содержанию белка, наличию почечного, переходного эпителия. При этом не наблюдали изменений рН мочи, количество эритроцитов и бактерий. При этом одним из основных симптомов у кошек всех групп являлся симптом «полиурии/полидипсии». Под этим понимают потребление кошкой за сутки воды в объеме выше 100 мл на 1 кг массы тела или неспособность концентрировать мочу до достижения ею относительной плотности выше уровня в 1,035.

В данный период плотность мочи во всех группах составляла приблизительно $1,010 \pm 0,005$ г/см³, что можно трактовать как гипостенурию. Гипостенурия и изостенурия свидетельствуют о нарушении способности почек концентрировать и разводить мочу из-за дистрофии и атрофии клеток тубулярного эпителия и снижения количества белка аквапорина в восходящем сегменте петли Генле, что неминуемо происходит при ХПН (табл. 2).

Во вторичную мочу здоровых кошек попадает очень незначительный объём белковых молекул, поскольку неизменный гломерулярный фильтр для них непроницаем в силу анатомического строения и отрицательного заряда своих структур. Однако низкомолекулярные белки, по каким-либо причинам все же попавшие в первичную мочу, моментально и на 95–99 % реабсорбируются в проксимальных канальцах. Тем не менее во вторичной моче и у здоровых животных всё-таки может присутствовать незначительное количество низкомолекулярных белков – альбуминов, трансферринов, фрагменты иммуноглобулинов и др. Поэтому содержание в моче белковых молекул в количестве, не превышающем 0,010г/л, является физиологической нормой и называется нормомикроальбуминурией [4].

Таблица 2

Изменения анализа мочи при экспериментальной коррекции гиперфосфатемии у кошек с III стадией хронической почечной недостаточности

Показатель	Сутки	ФП	Группы животных М±m 1			
			1-я	2-я	3-я	4-я (контроль)
рН	1	5,0-7,0	6,00 ± 0,50	6,50 ± 0,50	6,00 ± 0,50	6,00 ± 0,50
	30		6,00 ± 0,10	6,00 ± 0,15	6,00 ± 0,10	6,00 ± 0,10
	90		6,00 ± 0,10	6,00 ± 0,10	6,00 ± 0,15	6,00 ± 0,10
Плотность, г/см ³	1	1,020–1,040	1,010±0,005	1,010±0,002	1,010±0,005	1,010±0,003
	30		1,012±0,002	1,015±0,005	1,010±0,002	1,010±0,002
	90		1,015±0,002	1,018±0,002	1,020±0,005	1,012±0,005
Белок, г/л	1	0 – 0,1	0,30 ± 0,10	0,40 ± 0,05	0,30 ± 0,05	0,40 ± 0,05
	30		0,10 ± 0,05	0,15 ± 0,05	0,12 ± 0,05	0,20 ± 0,10
	90		0,10 ± 0,05	0,10 ± 0,05	0,05 ± 0,01	0,15 ± 0,05
Переходный эпителий, шт/п.зр.	1	0	2,00 ± 0,50	3,00 ± 1,00	3,00 ± 1,00	3,00 ± 1,00
	30		2,00 ± 0,05	2,00 ± 0,05	2,00 ± 0,05	2,00 ± 0,50
	90		1,00 ± 0,05	0,5 ± 0,05	0 ± 0,005	2,00 ± 0,05
Почечный эпителий, шт/п.зр.	1	0	3,00 ± 0,50	3,00 ± 0,05	2,00 ± 0,05	3,00 ± 0,50
	30		2,00 ± 0,50	2,00 ± 0,05	1,00± 0,05	2,00 ± 0,50
	90		1,00 ± 0,05	1,00 ± 0,05	0 ± 0,005	2,00 ± 0,50
Эритроциты, шт/п.зр.	1	0-2	3,00 ± 0,50	3,00 ± 0,50	4,00 ± 0,50	4,00 ± 0,50
	30		1,00 ± 0,05	2,00 ± 0,10	1,50 ± 0,10	2,00 ± 0,10
	90		1,00 ± 0,05	0,50 ± 0,05	1,00 ± 0,05	1,50 ± 0,10
Лейкоциты, шт/п.зр.	1	0-2	3,00 ± 0,50	3,00 ± 0,50	3,00 ± 0,50	3,00 ± 0,50
	30		2,00 ± 0,10	2,00 ± 0,10	2,00 ± 0,10	3,00 ± 0,50
	90		2,00 ± 0,10	2,00 ± 0,10	2,00 ± 0,05	3,00 ± 0,50
Цилиндры	1	0-1	1 ± 0,05	2 ± 0,05	1 ± 0,05	2 ± 0,05

гиалиновые, шт/п.зр.	30		$1 \pm 0,05$	$1 \pm 0,05$	$1 \pm 0,05$	$1,50 \pm 0,05$
	90		$1 \pm 0,05$	$1 \pm 0,05$	$1 \pm 0,05$	$1,50 \pm 0,05$
Бактерии	1	единичн ые	Кокки +	Кокки +	Кокки +	Кокки +
	30		Кокки +	Кокки +	Кокки +	Кокки +
	90		Кокки +	Кокки +	Кокки +	Кокки +

При ХПН у кошек часто отсутствовала протеинурия, но чем выше была концентрация креатинина в сыворотке крови, тем выше была вероятность развития протеинурии [1, 12]. С другой стороны, чем интенсивней протеинурия, тем больше риск прогрессирования болезни до той стадии, когда происходит гибель животного. В нашем же исследовании в первый день наблюдения у животных 1-ой и 3-ей группы диагностирована микроальбуминурия, или селективная протеинурия (содержание белка в моче $0,30 \pm 0,10$ и $0,30 \pm 0,05$ г/л соответственно), 2-ой и контрольной групп – гиперпротеинурия или неселективная протеинурия (содержание белка в моче $0,40 \pm 0,05$ г/л).

Основные патофизиологические механизмы развития ХПН заключаются в том, что после ишемического или нефротоксического поражения почки, афферентное сужение артериол ведет к недостаточной перфузии и клеточной гипоксии, истощению запасов аденозинтрифосфата, а также нарушению обмена веществ, что вызывает повреждение мембраны и некроз эпителия канальцев [1]. С другой стороны, при сильном расширении эфферентных артериол происходит снижение гидростатического капиллярного клубочкового давления и скорости клубочковой фильтрации, в результате чего уменьшается диурез и снижается регуляция реабсорбции растворенных веществ и воды.

Слабо или умеренно выраженная лейкоцитурия у кошек далеко не всегда говорит об инфекционном заболевании мочевыделительной системы. Большинство хронических гломерулонефритов и ХПН характеризуются интенсивной очаговой и/или диффузной инфильтрацией почечной паренхимы агранулоцитами, которые участвуют либо в аутоиммунном воспалении, либо в процессах деструкции склерозированных участков паренхимы. Доказательством этому служат и содержание лейкоцитов в моче в первый день исследования – $3,00 \pm 0,50$ шт/п.зр. во всех группах. В первые сутки обнаружено большое количество клеток как переходного, так и почечного эпителия, что свидетельствует о поражении паренхимы почек [12].

Присутствие гиалиновых цилиндров в моче обусловлено протеинурией в 1-ые сутки исследования. Их содержание отражено в табл. 1. На 30-е сутки наблюдения стала прослеживаться тенденция к незначительному повышению плотности мочи ($1,012 \pm 0,002$ в 1-ой, $1,015 \pm 0,005$ во 2-ой, $1,010 \pm 0,002$ г/см³ в 3-ей и контрольной группах). Во всех группах диагностирована микроальбуминурия ($0,10 \pm 0,05$ в 1-ой, $0,15 \pm 0,05$ во 2-ой, $0,12 \pm 0,05$ в 3-ей и

0,20 ± 0,10 г/л в контрольной группах), что говорит о динамическом снижении протеинурии приблизительно на 60 %. Количество лейкоцитов в порции мочи стало физиологичным. Несмотря на положительные изменения в общем анализе мочи на 30-е сутки исследования, в сравнении с моментом начала наблюдения животных, нельзя выделить ту группу, в которой отмечали выраженную положительную динамику.

На 90-е сутки наблюдения показатели мочи животных 3-ей группы были максимально приближены по всем показателям к моче здоровой кошки, в отличие от животных контрольной группы. Показатели плотности мочи, концентрации белка, наличия почечного, переходного эпителия и гиалиновых цилиндров в 3-ей группе составляли 1,020 ± 0,005 г/см³, 0,05±0,01 г/л, 0±0,005 шт/п.зр., 0±0,005 шт/п.зр., 1±0,05 шт/п.зр. против этих же показателей в контрольной группе: 1,012±0,005 г/см³, 0,15 ± 0,05 г/л, 2,00±0,50 шт/п.зр., 2,00±0,50 шт/п.зр., 1,50±0,05 шт/п.зр. Такие значения говорят об эффективности совместного применения фосфатбиндеров на III стадии ХПН. Анализ мочи животных 1 и 2 групп к 90-м суткам был практически идентичен, отличие заключалось в плотности мочи, которая была выше у 2-ой группы (1,0018 ± 0,002 против 1,015 ± 0,002 г/см³).

Выводы

В ходе проведенных исследований установлено, что модельные кошки с ХПН при обследовании не имели патогномичных признаков болезни и основными симптомами являются анорексия (81 %), потеря веса (78 %), полиурия – полидипсия (75 %), галитоз (65 %), дегидратация (63 %). При проведении анализа мочи кошек с III стадией хронической почечной недостаточности регистрировались характерные изменения, такие как гипостенурия и изостенурия (плотность мочи 1,010±0,005 г/см³), неселективная протеинурия и микроальбуминурия. Наличие незначительной лейкоцитурии (3,00±0,50 шт/п.зр.), переходного (3,00±1,00 шт/п.зр.) и почечного (3,00±0,50 шт/п.зр.) эпителия говорят о деструкции склерозированных участков паренхимы почек.

На 90-е сутки наблюдения моча животных 3-ей модельной группы была максимально приближена по всем показателям к моче здоровой кошки, в отличие от животных контрольной группы. При этом наилучшие результаты достигаются при совместном применении двух фосфатбиндеров (Ипакетине и Альмагель НЕО).

Список литературы

1. Бажибина Е.Б., Ватников Ю.А. Влияние посттравматической гипоксии на морфофункциональное состояние почек у собак // Международный вестник ветеринарии. – СПб. – 2008. – № 2. – С.28-33.

2. Войтова Л.Ю., Ватников Ю.А. Коррекция гиперфосфатемии кошек с хронической почечной недостаточностью // Российский ветеринарный журнал. Мелкие домашние и дикие животные. – 2013. – № 4. – С. 14-16.
3. Войтова Л.Ю., Ватников Ю.А. Коррекция гиперфосфатемии у кошек с хронической почечной недостаточностью в III стадии // Российский ветеринарный журнал. Мелкие домашние и дикие животные. – 2014. – № 4. – С.12-14.
4. Геддес Р. Ранняя диагностика болезней почек с помощью биомаркеров // VeterinaryFocus.– 2013. – С. 34-39.
5. Глаголева Т. И. Сосудистый дезагрегационный контроль над основными форменными элементами крови у телят молочно-растительного питания // Зоотехния. – 2015. – № 5. – С.22-24.
6. Глаголева Т.И. Антиагрегационный контроль сосудов над основными форменными элементами крови у новорожденных телят // Ветеринария Кубани. – 2015. – № 3. – С.18-20.
7. Джексон М.Л. Ветеринарная клиническая патология. Введение в курс / Пер. с англ. Т. Лисициной. – М.: Аквариум – Принт, 2009. – С. 211-237.
8. Завалишина С.Ю. Противосвертывающая и фибринолитическая активность плазмы крови у телят // Ветеринария. – 2010. – № 11. – С.41-43.
9. Завалишина С.Ю. Гемостатическая активность сосудистой стенки у новорожденных телят // Российская сельскохозяйственная наука (Доклады Российской академии сельскохозяйственных наук). – 2012. – № 1.– С.37-39.
10. Завалишина С.Ю. Сосудистый гемостаз у телят в период молочно-растительного питания // Зоотехния. – 2012. – № 2. – С.21.
11. Леонард Р.А. Протеинурия: механизмы возникновения и клиническое значение // Современная ветеринарная медицина. – 2014. – № 1. – С.38-48.
12. Миколенко О.Н., Ватников Ю.А. Динамика показателей клинического анализа мочи при лечении трипельфосфатного уролитиаза у кошек // Вестник Российского университета дружбы народов. Агрономия животноводство. – 2016. – № 2. – С 71-78.