

ДИНАМИКА БИОХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА КРОВИ В ОТВЕТ НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ФОСФАТБИНДЕРОВ В МОДЕЛИ ТРЕТЬЕЙ СТАДИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, ВЫПОЛНЕННОЙ НА КОШКАХ

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

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

² Российский университет дружбы народов, Москва

В настоящее время хроническая почечная недостаточность встречается все чаще. Она сопровождается азотемией, гиперфосфатемией, не имея в своём патогенезе клинически патогноманичных признаков. Нередко при очевидных клинических признаках хронической почечной недостаточности не развивается выраженная азотемия, даже при потере более 75% функции нефрона. В работе представлены результаты патофизиологического исследования, выполненного на кошках различных пород в возрасте 8-12 лет, у которых по результатам биохимического исследования была выявлена хроническая почечная недостаточность III степени. В статье приводятся данные общего состояния животных, биохимические изменения показателей их крови в данной модели, а также представлена эффективность применения фосфатбиндеров Альмагель НЕО, Ипакитине для купирования гиперфосфатемии. Выявлены основные патогенетические параметры, влияющие на прогноз течения оцениваемой патологии, основанные на изменениях биохимического анализа крови. Разработаны эффективные схемы применения данных препаратов на фоне низкобелковой диеты.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, гиперфосфатемия, гипоальбуминемия, азотемия, анорексия.

DYNAMICS OF BLOOD CHEMISTRY IN RESPONSE TO APPLICATION OF EXPERIMENTAL MODELS FOSFATBINDEROV IN THE THIRD STAGE OF CHRONIC RENAL FAILURE, PERFORMED ON CATS

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

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

² Russian Peoples' Friendship University, Moscow

Currently, chronic renal failure occurs more often. It is accompanied by azotemia, hyperphosphatemia, without having to its pathogenesis clinically patognomanichnyh signs. Often, the obvious clinical signs of chronic renal failure did not develop severe azotemia, even with the loss of more than 75% of nephron function. The results of pathophysiological studies performed on cats of various breeds aged 8-12 years with chronic renal failure III degree was identified based on the results of biochemical research. The article presents the data of general condition of the animals, biochemical changes of blood parameters in this model, and shows the effectiveness of fosfatbinderov Almagel Neo Ipakitine for relief of hyperphosphatemia. The basic pathogenetic parameters affecting the prognosis of disease assessed based on changes in the biochemical analysis of blood. The effective application of the scheme of these drugs on the background of a low protein diet.

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

В современном мире все чаще встречается хроническая почечная недостаточность (ХПН), сопровождающаяся азотемией, гиперфосфатемией и не имеющая в своём патогенезе клинически патогноманичных признаков [2; 3; 12]. Во многих случаях очевидных клинических признаков ХПН не развивается даже при развитии выраженной азотемии, когда уже потеряно более 75% функции нефрона. На поздних стадиях развиваются нерегенеративная анемия, уремический гастрит, язвенный стоматит, галитоз, дегидратация

[1]. Этиология ХПН разнообразна и может включать в себя воспалительные, инфекционные, опухолевые или генетические заболевания. Однако в большинстве случаев ХПН обусловлена хроническим тубулоинтерстициальным нефритом неизвестной этиологии, характеризующимся дилатацией и атрофией канальцев, а также интерстициальным воспалением и фиброзом [3; 10]. В настоящее время все большую популярность приобретают различные модельные опыты, способные раскрыть суть патологических процессов и наметить пути их лечения [4; 5]. Весьма перспективна модель ХПН на кошках, которая способна помочь наметить стратегию лечения на ранних стадиях, основанную на соблюдении специальной низкобелковой диеты, сочетающейся с фосфатбиндерами, обеспечивающими часто достоверное снижение азотемии [2].

Цель исследования. В экспериментальных условиях на модели кошек с ХПН оценить влияние фосфатбиндеров на динамику биохимического состава крови.

Материалы и методы

Патофизиологическое исследование проводилось в период с 2011 по 2016 год. В эксперимент взято 40 голов кошек различных пород в возрасте 8-12 лет, массой тела 2,5-5,0 кг, которым по результатам биохимического исследования был поставлен диагноз «хроническая почечная недостаточность III степени» 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 кошек в каждой.

Животные 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 1 г 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. Исследования мочи проводили в день начала эксперимента, на 5, 30 и на 90-е сутки эксперимента. Рентгенологические и ультразвуковые исследования проводили в день начала эксперимента.

Результаты и обсуждение

У экспериментальных животных проводили исследования уровня мочевины, креатинина, общего белка, альбумина, фосфора, общего кальция, калия, натрия. Поскольку при III стадии ХПН уровень креатинина составляет выше 250 мкмоль/л, то можно с уверенностью говорить о потере более 80% функциональной части нефронов (International

Renal Interest Society, IRIS). Нарушение электролитного баланса при хронической почечной недостаточности неминусемо. Длительное время считалось, что креатинин и мочевина являются не только маркерами почечной недостаточности, но и вызывают большинство её клинических проявлений [11].

Однако в настоящее время эти взгляды на патогенез ХПН пересматриваются. Сегодня многие авторы склоняются к тому, что наиболее значимыми факторами уремии являются, прежде всего, нарушение кальций-фосфорного баланса в организме и развивающийся на его фоне гиперпаратиреоз. На терминальной (IV) стадии ХПН состояние многократно усугубляется ещё и нарушением кислотно-щелочного равновесия в организме, в частности ацидозом [9].

В первые сутки исследования у всех животных отмечали повышение уровня креатинина в 2 и более раза ($351,3 \pm 7,7$ мкмоль/л в 1-й группе; $354,6 \pm 4,4$ – во 2-й, $339,7 \pm 7,8$ – в 3-й и $341,6 \pm 5,2$ - в контрольной), а также мочевины в 2,4 раза ($29,5 \pm 0,4$ – в 1-й, $30,2 \pm 2,1$ – во 2-й, $28,3 \pm 1,6$ – в 3-й и $29,2 \pm 0,5$ ммоль/л - в контрольной группе). Повышение уровня азотистых метаболитов в крови вызвано снижением детоксикационной функции почек. Резкое повышение уровня мочевины обусловлено гиперкатаболическим состоянием животного. Необходимо помнить, что концентрация креатинина может снижаться в результате голодания или продолжительной болезни, поэтому так необходимо отслеживать уровень креатинина в динамике, принимая во внимание степень дегидратации животного, наличие или отсутствие аппетита, потерю живой массы [1].

Необратимые структурные изменения паренхимы почек, такие как повреждение канальцевого эпителия и сосудистого эндотелия, приводят к уменьшению количества функционирующих нефронов, их атрофии и сморщиванию, что и лежит в основе развития ХПН. Невозможность регенерации паренхимы, истощение компенсаторных возможностей почек является характерной особенностью ХПН [12]. В момент поступления наблюдалось достаточно высокое содержание общего белка в сыворотке крови у животных всех групп, хотя нельзя говорить о гиперпротеинемии, значения составляли $73,2 \pm 2,2$ в 1-й группе, $74,5 \pm 2,0$ - во 2-й, $70,3 \pm 2,2$ - в 3-й, $67,8 \pm 2,5$ г/л - в контрольной. Это может быть обусловлено несколькими факторами: относительное повышение общего белка может быть связано с рвотой, кахексией и явлением сгущения крови. Абсолютное же повышение белка в крови в данном случае обусловлено хроническим течением воспалительных процессов – в частности, хроническим нефритом, который диагностируется у 63% кошек с III стадией ХПН. Уровень альбумина в первые сутки близок к нижней границе референтных значений лаборатории ($30,7 \pm 1,5$ - в 1-й группе, $30,0 \pm 0,9$ - во 2-й, $28,6 \pm 2,1$ - в 3-й, $29,5 \pm 1,5$ г/л - в контрольной группе), что обусловлено голоданием животного в течение обычно не менее 3 суток на фоне

полидипсии и сниженным аппетитом в течение долгого времени.

В первые сутки у нескольких экспериментальных животных из всех групп наблюдалась гипергликемия с содержанием глюкозы до 11,2 ммоль/л. В целом уровень глюкозы был завышен лишь на 7,5%, что может быть обусловлено, прежде всего, стрессом во время взятия анализа крови. Содержание глюкозы составляло $6,7 \pm 0,3$ ммоль/л в 1-й группе, $6,6 \pm 0,5$ - во 2-й, $5,1 \pm 0,4$ - в 3-й и $7,0 \pm 0,3$ - в контрольной. У тех кошек, которые в биохимическом анализе венозной крови показывали гипергликемию с уровнем глюкозы выше 8,5 ммоль/л, делали серию экспресс-тестов из капиллярной крови на определение глюкозы для исключения сопутствующих заболеваний, в частности сахарного диабета. При анализе электролитного состава крови в первые сутки отмечали повышение уровня общего фосфора ($2,7 \pm 0,2$ ммоль/л в 1-й группе, $2,8 \pm 0,3$ - во 2-й, $2,9 \pm 0,1$ - в 3-й и $2,7 \pm 0,15$ - в контрольной). Гиперфосфатемия связана у кошек с интенсивным интерстициальным фиброзом и минерализацией [2; 11], ее степень изменяется, как правило, параллельно с ростом мочевины, что является прогностически неблагоприятным признаком [8]. Значения общего кальция находились на нижней границе физиологического показателя: $1,9 \pm 0,1$ ммоль/л в 1-й группе, $2,0 \pm 0,05$ - во 2-й, $2,0 \pm 0,1$ - в 3-й и контрольной группах.

В исследуемых группах в первые сутки наблюдали гипокалиемию и гипонатриемию. Уровень калия составлял $3,1 \pm 0,3$ ммоль/л в 1-й группе, $2,9 \pm 0,2$ - во 2-й, $3,0 \pm 0,2$ - в 3-й и $3,0 \pm 0,3$ - в контрольной. Уровень натрия: $137,3 \pm 5,1$ ммоль/л в 1-й группе, $142,1 \pm 6,7$ - во 2-й, $138,2 \pm 5,5$ - в 3-ей, $140,1 \pm 5,2$ - в контрольной группе. По литературным данным, нарастание внутриклеточного содержания натрия, снижение внутриклеточного содержания калия наблюдается при нарушении трансмембранного потока жидкости и развитии гемостазиопатии [6-8].

На 5-е сутки эксперимента после прохождения стандартного курса симптоматического, патогенетического и заместительного воздействия, не прекращая коррекции гиперфосфатемии в трех исследуемых группах, наблюдали улучшение состояния всех животных. Аппетит появился у животных всех групп, но суточная норма потребления корма была снижена приблизительно на 24,5% от рекомендуемой нормы производителей корма согласно весу животного. Самые заметные изменения произошли в концентрациях мочевины, креатинина, фосфора. Концентрация мочевины снизилась на 33% и составляла $20,2 \pm 0,4$ ммоль/л в 1-й группе, $21,1 \pm 0,6$ - во 2-й, $19,3 \pm 0,6$ - в 3-й и $20,2 \pm 0,5$ - в контрольной. Такая же тенденция прослеживалась в концентрации уровня креатинина, которая снизилась на 14,3% ($300,1 \pm 6,5$ в 1-й группе, $302,7 \pm 5,6$ - во 2-й, $289,5 \pm 5,4$ - в 3-й и $304,5 \pm 4,5$ - в контрольной). Значения фосфора снизились на 17,8% и находились на верхней границе физиологических значений вида ($2,2 \pm 0,1$ ммоль/л в 1-й группе, $2,3 \pm 0,2$ - во 2-й и 3-й группах, $2,3 \pm 0,1$ - в

контрольной группе).

Ряд проявлений, которые обусловлены гиперфосфатемией и снижением синтеза активного витамина D, ведут к дальнейшему повреждению почек, а также костной ткани и мозга, снижают качество жизни животного. Среди этих осложнений можно назвать снижение всасывания кальция, увеличение продукции паратиреоидного гормона и снижение продукции кальцитриола [9]. У кошек с III стадией ХПН уровень фосфора в сыворотке крови должен быть в пределах 0,9–1,6 ммоль/л согласно рекомендациям IRIS. Установлено, что ограничение поступления фосфора у животных, подверженных нефропатии, замедляет процесс минерализации паренхимы почек [11]. Следует отметить, что, несмотря на то что уровень мочевины и креатинина не находился в пределах физиологической нормы животного, качество жизни животных всех групп резко улучшилось. Мы это связываем с системным снижением интоксикации организма животного.

Показатели общего белка, альбумина, глюкозы и общего кальция к 5-м суткам наблюдения находились в пределах физиологических значений. Явление гипокалиемии и гипонатриемии к 5-м суткам стало менее выражено, но все равно прослеживалось, значения для калия составляли $3,5 \pm 0,2$ в 1-й группе, $3,3 \pm 0,1$ - во 2-й, $3,4 \pm 0,1$ - в 3-й и $3,4 \pm 0,2$ - в контрольной; для натрия: $145,5 \pm 3,4$ в 1-й группе, $147,4 \pm 3,5$ - во 2-й, $146,1 \pm 3,6$ - в 3-й и $145,4 \pm 3,4$ - в контрольной.

К 30-м суткам наблюдения мы отмечаем положительную динамику по основным маркерам функциональной активности почек. Содержание мочевины составляло $15,7 \pm 0,6$; $16,0 \pm 0,3$; $13,3 \pm 0,5$ и $20,1 \pm 0,8$ ммоль/л в 1, 2, 3-й и контрольной группах, что не является нормой, но можно говорить о выраженной динамике снижения мочевины у исследуемых групп (в среднем на 24% от 5 дня курации) в сравнении с контрольной группой. Концентрация мочевины в сыворотке крови может зависеть от ряда внешних факторов, например частоты кормлений, а также внутренних факторов (от степени дегидратации, функции печени), помимо выделительной способности почек [10].

Уровень креатинина в этот же период составляет $264,2 \pm 4$ в 1-й группе; $260,5 \pm 4,7$ - во 2-й; $248,4 \pm 4,8$ - в 3-й и $301,1 \pm 6,2$ - в контрольной, что по-прежнему классифицировалось как III стадия ХПН по IRIS во всех четырех группах. В среднем от начала эксперимента концентрация креатинина на 30-й день исследования уменьшилась на 24,8% в 1-й группе, 26,4% - во 2-й, 29,8% - в 3-й и 11,8% - в контрольной. Эти цифры уже говорят в пользу предпочтительности выбора совместного применения фосфатбиндеров в тактике коррекции III стадии ХПН.

Концентрация общего белка находилась в пределах нормы на 30-е сутки исследования, понизилась от первоначальных значений в среднем на 7% в исследуемых группах и осталась

практически неизменной в контрольной группе. Такое незначительное снижение уровня общего белка может быть причиной компенсации дегидратации животного [3].

Концентрации альбумина, глюкозы к 30-м суткам находились в пределах физиологического показателя у всех групп. Ограничение в фосфоре кошек и дача им препаратов, связывающих фосфаты в кишечнике, приводили к повышению уровня выживания в условиях ХПН [3]. Уровень фосфора на 30-е сутки исследования у всех групп, кроме контрольной ($2,3 \pm 0,1$ ммоль/л) – планомерно снижался и соответствовал $2,1 \pm 0,1$ ммоль/л - у 1-й, $2,2 \pm 0,1$ - у 2-й и $1,9 \pm 0,1$ - у 3-й группы. Анализируя полученные данные, видим, что выраженная динамика в коррекции гиперфосфатемии наблюдается в 3-й группе (уменьшение на 34,5% концентрации фосфора в сравнении с 1-м днем исследования в 3-й группе против 14,8% в контрольной группе).

Содержание общего кальция постепенно возрастало в данный период и составляло $2,2 \pm 0,05$ ммоль/л в 1-й группе, $2,3 \pm 0,05$ - во 2-й и 3-й группах, в контрольной группе этот показатель составил $2,1 \pm 0,1$ ммоль/л. Полностью разрешилась к 30-м суткам ситуация с гипонатриемией во всех группах, что нельзя сказать об уровне калия. Концентрация калия была ниже физиологического показателя в среднем на 5,5% ($3,5 \pm 0,1$ - в 1-й и 2-й, $3,4 \pm 0,15$ - в 3-й и $3,2 \pm 0,1$ ммоль/л - в контрольной группе).

На 90-е сутки курации выраженная динамика по всем показателям наблюдалась у животных 3-й экспериментальной группы, концентрация креатинина ($228,4 \pm 4,6$ мкмоль/л) позволила перевести животных данной группы на II стадию ХПН 64 по IRIS. Также можно было говорить о полной коррекции гиперфосфатемии: согласно рекомендациям IRIS к III стадии ХПН уровень фосфора в 3-й группе составлял $1,6 \pm 0,1$ ммоль/л. Однако, принимая во внимания концентрацию креатинина, у кошек со II стадией ХПН уровень фосфора в плазме крови не должен превышать $1,45$ ммоль/л согласно тем же рекомендациям, что требует дальнейшей корректировки и наблюдения за концентрацией фосфора в данной группе. Концентрация креатинина в 1-й и 2-й группах продолжала снижаться и составляла $253,3 \pm 5,4$ и $245,4 \pm 4,4$ мкмоль/л соответственно, эти значения были значительно ниже (на 18,2%) уровня креатинина в контрольной группе – $290,1 \pm 6,5$ мкмоль/л. По последним данным, при ХПН креатинин начинает интенсивно выделяться в просвет кишечника и затем разрушается из-за обильного роста сапрофитной бактериальной флоры. Как следствие, элиминация креатинина из организма более чем на 2/3 может происходить через кишечник с выраженным снижением функции почек (III–IV стадии по IRIS). Это является одной из многих причин, осложняющих оценку уровня почечной функции, рассчитанной только по уровню креатинина [9].

Стоит принимать во внимание, что с 31-х суток исследования только животные 2-й и 3-

й групп получали лечение, помимо лечебной диеты, которая была прописана животным всех групп с первого дня курации. Следует отметить, что лечение ХПН является одновременно патогенетическим и симптоматическим и направлено на коррекцию водно-электролитных нарушений, коррекцию анемии, гиперфосфатемии и гиперпаратиреоза, предупреждение накопления в организме токсических продуктов обмена [2; 9]. Концентрация мочевины у животных исследуемых групп приблизилась к норме и составляла $12,3 \pm 0,5$ ммоль/л в 1-й группе, $12,2 \pm 0,4$ - во 2-й, $10,9 \pm 0,5$ - в 3-й, что не скажешь о контрольной группе, где уровень мочевины был $15,7 \pm 0,5$ ммоль/л.

Электролитный состав крови на 90-е сутки в разных группах был не одинаков. Наблюдалась гипокалиемия в контрольной группе ($3,4 \pm 0,1$ ммоль/л), что может быть обусловлено повышенной экскрецией калия с мочой и калом на фоне уремического гастрита или анорексии [10]. В остальных группах уровень калия в пределах нормы (оптимальная концентрация в 3-й группе – $4,0 \pm 0,2$ ммоль/л). Концентрация натрия была средней для вида во всех группах. Уровень общего кальция максимально повысился у животных 2-й и 3-й групп ($2,5 \pm 0,1$ и $2,45 \pm 0,05$ ммоль/л соответственно), которые все это время получали фосфатбиндер на основе карбоната кальция. Несмотря на то что количество кальция в данных группах находилось в пределах физиологической нормы, надо помнить, что увеличивается риск гиперкальциемии и кальцификации, так как 20-30% принятого кальция поступает в кровоток. В сравнении концентрация общего кальция в 1-й и контрольной группах была равна $2,2 \pm 0,05$ и $2,1 \pm 0,05$ ммоль/л соответственно. Физиологическая гиперфосфатемия наблюдалась на 90-й день у контрольной группы – $2,5 \pm 0,1$ ммоль/л. Уровень фосфора в 1-й и 2-й группах был выше рекомендованных значений и составлял $1,9 \pm 0,05$ и $1,8 \pm 0,1$ ммоль/л соответственно.

Выводы. При биохимическом исследовании крови в первые сутки исследования у всех экспериментальных животных отмечали повышение уровня креатинина и мочевины с нарушением электролитного состава крови. В ходе коррекции состояния животных при хронической почечной недостаточности на III стадии наилучшие результаты были достигнуты при применении двух препаратов из группы фосфатбиндеров: снижение уровня креатинина на 48,7%, мочевины - на 159,6%, фосфора - на 81,3%, нивелирование состояния гипокалиемии и гипонатриемии.

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 при II стадии хронической болезни почек у кошек // Теоретические и прикладные проблемы агропромышленного комплекса. – 2014. – № 1 (18). – С. 48-51.

4. Глаголева Т.И. Сосудистый дезагрегационный контроль над основными форменными элементами крови у телят молочно-растительного питания // Зоотехния. – 2015. – № 5. – С. 22-24.

5. Глаголева Т.И. Антиагрегационный контроль сосудов над основными форменными элементами крови у новорожденных телят // Ветеринария Кубани. – 2015. – № 3. – С. 18-20.

6. Завалишина С.Ю. Противосвертывающая и фибринолитическая активность плазмы крови у телят // Ветеринария. – 2010. – № 11. – С. 41-43.

7. Завалишина С.Ю. Гемостатическая активность сосудистой стенки у новорожденных телят // Российская сельскохозяйственная наука (Доклады Российской академии сельскохозяйственных наук). – 2012. – № 1. – С. 37-39.

8. Завалишина С.Ю. Сосудистый гемостаз у телят в период молочно-растительного питания // Зоотехния. – 2012. – № 2. – С. 21.

9. Леонард Р.А. Анализ на креатинин: надежен или бесполезен? // Современная ветеринарная медицина. – 2014. – № 2. – С. 34-42.

10. Миколенко О.Н., Ватников Ю.А. Анализ проявлений мочекаменной болезни у кошек // Российский ветеринарный журнал. Мелкие домашние дикие животные. – 2015. – № 6. – С. 14-16.

11. Rodriguez M., Nemeth E., Martin D. The calcium-sensing receptor: a key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism // Am. J. Physiol. – 2005. – Vol. 288. – P. 253-264.

12. Worwag S., Langston C.E. Acute intrinsic renal failure in cats: 32 cases (1997 – 2004) // J. Am. Vet. Med. Assoc. – 2008. – № 2. – P. 728-732.