

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ КОНТРОЛЯ УРОВНЯ ПТГ И ГИПЕРФОСФАТЕМИИ У КОШЕК С ХБП

На правах рекламы

Р.А. ЛЕОНАРД,

ветеринарный врач, кандидат ветеринарных наук, президент Научно-практической Ассоциации ветеринарных нефрологов и урологов (НАВНУ, Россия)

Хроническая болезнь почек (ХБП) у кошек является многофакторным заболеванием, прогрессирующим параллельно необратимым процессам деструкции в почечной паренхиме (нефросклероз). Колоссальный компенсаторный резерв этого парного органа является причиной того, что внешние проявления патологии возникают только тогда, когда повреждается более чем 3/4 форменных элементов почек (итогом этого является клинический этап почечного континуума¹).

Диагностика ХБП сегодня осуществляется ветеринарными врачами чаще в безапелляционной привязке к повышению уровня азотемии и определенному набору клинических проявлений (иными словами, нет повышения уровня мочевины и креатинина – нет ХБП). Фактически, начальные стадии заболевания остаются незамеченными.

Крайне мало внимания уделяется и другим этиопатогенетическим факторам прогрессирования ХБП, таким, как минерально-костные осложнения.

Начинается каскад минерально-костных осложнений ХБП с гиперфосфатемии. Нарушения в экскреции фосфора возникают у пациентов еще на доклинических этапах почечного континуума. Длительное поддержание почками уровня фосфора в организме в пределах нормы возможно благодаря повышению выработки та-

ких фосфатурических гормонов, как паратиреоидный гормон (ПТГ), фактор роста фибробластов-23 (FGF-23) и тиреокальцитонин (кальцитонин). Хроническая гиперфосфатемия совместно с гипокальциемией и дефицитом активной формы витамина D₃ (кальцитриол) приводит у больных с ХБП к развитию вторичного и третичного гиперпаратиреоза, в результате чего гиперпродукция ПТГ (имеющего рецепторы второго типа практически во всех тканях и органах, что и обуславливает его универсальный токсический эффект) становится неконтролируемой. Фосфатурические гормоны, и особенно ПТГ, являются значимыми, а в некоторых случаях ведущими факторами эндогенной интоксикации у животных с ХБП (именно они, а не азотемия, которая выступает лишь маркером почечного поражения) и прямо коррелируют с тяжестью клинических проявлений и уровнем летальности этой патологии.

Даже полное прекращение поступления фосфора в организм кошек с ХБП не способно значимо повлиять на тяжесть вторичного/третичного гиперпаратиреоза. Поэтому контроль над балансом фосфора в организме необходимо начинать еще на ранних стадиях ХБП. Для этой цели используются следующие терапевтические тактики: снижение потребления фосфора с пищей (посредством высокоактивных и безопасных фосфат-байндеров) и увеличение его элиминации почками (нефропротективная терапия, использование некоторых петлевых диуретиков).

Однако самый значимый и пролонгированный эффект в смысле поддержания качества жизни и ее продолжительности удастся достичь только с помощью анти-

¹ Почечный континуум – это промежуток времени от появления первых гистоморфологических изменений в почечной паренхиме, диагностируемых обычно с помощью световой и/или электронной микроскопии, до момента гибели пациента от последствий почечной недостаточности.

Таблица 1. Динамика изменения основных показателей минерального обмена

Показатель	Норма	Опытная (n=18)			Контрольная (n=21)		
		до	Через 3 недели	Через 6 недель	до	Через 3 недели	Через 6 недель
Паратгормон	4-15 & ммоль/л	32,9±4,81	19,2±2,09**	15,9±1,88**	44,6±5,1	46,2±5,22###	47,8±5,20###
Фосфор	1,1 -1,6 ммоль/л	2,04±0,08	1,70±0,07*	1,48±0,07***	2,51±0,12##	2,61±0,11###	2,77±0,12###
Кальций общий	2-2,7 ммоль/л	2,78±0,09	2,68±0,09	2,34±0,09**	2,49±0,08#	2,51±0,07	2,66±0,05##
Кальций ионизированный	1,1-1,3 ммоль/л	1,35±0,09	1,22±0,05	1,08±0,05	1,28±0,07	1,31±0,07	1,40±0,06###
Соотношение Са/Р	1,6-2,3	1,37±0,04	1,59±0,07*	1,57±0,08	1,01±0,04###	0,98±0,04	1,13±0,07###
ЩФ	<60 ед/л	88,7±3,49	64,6±5,29***	53,7±4,85***	75,1±2,57##	77,3±2,00#	79,7±2,00***

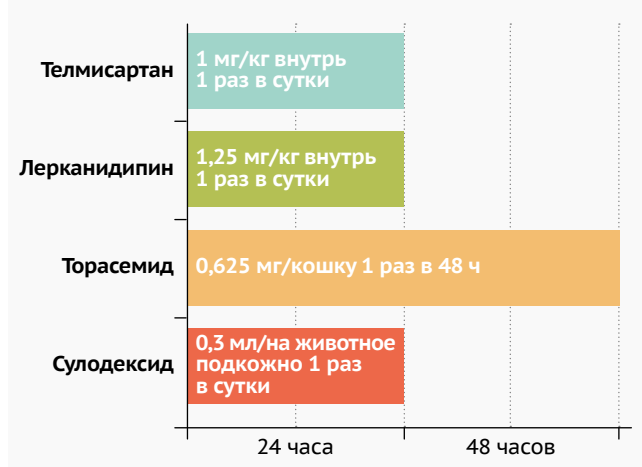
Внутригрупповое сравнение (до – после): * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001

Межгрупповое сравнение (опыт-контроль): # p<0,05 ; ## p<0,01 ; ### p<0,001

& – за референсный интервал принят уровень ПТГ, полученный при исследовании крови клинически здоровых кошек

паратиреоидных средств. Но эта группа препаратов, состоящая на сегодняшний день лишь из трех активных молекул, заимствованных из медицины человека, имеет крайне высокую курсовую стоимость. Поэтому, разработка и внедрение в широкую ветеринарную практику антипаратиреоидных препаратов, созданных специально для кошек и способных в разы увеличить доступность этой жизненно важной для животных с ХБП терапевтической тактики имеет чрезвычайно важное значение. Проведенное клиническое исследование позволило оценить эффективность одного из таких средств.

Рисунок 1. Схема лечения в контрольной группе (стандартный протокол, курс 6 недель):



Материалы и методы

КИ выполнено согласно ПКИ КФп-К-01/2019 (приказ Минсельхоза России № 101 от 05.06.18 г.) на базе ветеринарной клиники «Доберман» (г. Челябинск) в 2019 г. В исследование включены 39 беспородных кошек обоего пола 1-8 лет с 1-2 стадии ХБП, сопровождающейся гиперфосфатемией (>1,65 моль/л) и нарушением соотношения Са/Р; без сопутствующих патологий. В КИ не включались беременные и лактирующие кошки. Распределение целевых животных по группам (опытная и контрольная) выполнено в случайном порядке.

Схема лечения в контрольной группе представлена на рис. 1

В опытной группе к данной схеме (стандартный протокол) был добавлен Кафорсен® раствор для перорального применения в дозе 1 капля/кг веса 2 раза в день 2 курса по 3 недели с интервалом 24 часа.

Оцениваемые показатели: общее клиническое состояние, уровень паратгормона (ПТГ), биохимические показатели крови (фосфор, ионизированный и общий кальций, соотношение Са/Р, общий белок, мочевины, креатинин, глюкоза, АСТ, АЛТ, ЩФ, общий и прямой билирубин), общеклинический анализ мочи.

Периодичность оценки: перед началом лечения, через 3 и 6 недель после начала лечения согласно КИ.

Оборудование: биохимический анализатор BioChem SA (HTI, США); мочевого анализатор Unico CL-50 (США); тест-полоски Urine RSH10, (Emerge Europe, Нидерланды); аппарат УЗИ Diagnostic ultrasound systems 2200V (HDI-Lim, США).

Статистический анализ данных проведен с использованием программы Prism 7.01 общепринятыми методами.

Результаты

На момент включения в КИ у всех кошек были выявлены гиперфосфатемия, нарушение соотношения Ca/P, отклонения показателей осадка мочи, свидетельствующие о патологии почек (цилиндры, почечный эпителий и проч.), УЗИ-признаки нефросклероза 1-2 степени, протеинурия; около 40% животных с гипостенурией. Состояние животных стабильное.

Исходный уровень ПТГ в опытной и контрольной группах был существенно выше, чем у здоровых животных: $32,9 \pm 4,81$ и $44,6 \pm 5,14$ пмоль/л, соответственно (различия между группами статистически незначимы). В опытной группе уровень ПТГ на протяжении всего периода наблюдений достоверно снижался, тогда как в контрольной группе ни у одного животного не отмечена положительная динамика (Табл. 1).

Одновременно со снижением ПТГ в опытной группе понижилось (нормализовалось) содержание фосфора: с $2,04 \pm 0,08$ ммоль/л до $1,70 \pm 0,07$ ммоль/л ($p < 0,05$) и $1,48 \pm 0,07$ ммоль/л ($p < 0,01$) через 3 и 6 недель от начала терапии, соответственно. К концу наблюдений у 83,3% кошек (15 из 18 животных) фосфор находился в пределах физиологической нормы.

В контрольной группе, напротив, тенденция была обратной – отмечено дальнейшее повышение фосфора в крови – до $2,77 \pm 0,12$ ммоль/л (Табл. 1).

Различный тренд фосфора в группах обеспечил разницу в динамике изменения Ca/P соотношения. Через 6 недель Ca/P соотношение в опытной группе приблизилось к нормальным значениям $1,57 \pm 0,08$, тогда как в контрольной группе оно по-прежнему оставалось существенно ниже нормы: $1,13 \pm 0,07$ (Табл. 1).

Щелочная фосфатаза (ЩФ) рассматривалась в данном исследовании как один из маркеров минерально-костного обмена. Ее первоначально высокий уровень свидетельствовал об активной резорбции костной ткани под влиянием ПТГ. В опытной группе уровень ЩФ на протяжении всего периода КИ достоверно снижался и достиг нормальных значений; в контрольной группе, напротив, активность ЩФ увеличилась (Табл. 1). И, если в начале КИ активность ЩФ в опытной группе была выше, чем в контроле ($88,7 \pm 3,49$ ед/л против $75,1 \pm 2,57$ ед/л, $p < 0,01$), то в конце наблюдений наоборот, стала ниже ($53,7 \pm 4,85$ ед/л против $79,7 \pm 2,00$ ед/л, $p < 0,001$). Рост активности ЩФ в контрольной группе коррелировал с повышением содержания кальция в крови (Табл. 1).

Другие биохимические показатели в течение всего периода наблюдений находились в пределах референсных значений. Уровень креатинина не превышал 156 ммоль/л.

Анализ мочи. В ходе лечения кошек опытной группы плотность мочи возросла с $1,038 \pm 0,0040$ г/см³ до $1,104 \pm 0,0273$ г/см³ ($p < 0,05$), тогда как в контрольной группе, наоборот, проявилась гипостенурия. Интенсивность протеинурии достоверно снижалась как в опытной, так и в контрольной группе (Табл. 2).

Анализ микроскопии осадка и других биохимических показателей значимых изменений и отклонений не выявил.

Таблица 2. Динамика изменения основных показателей мочи

Показатель	Норма	Опытная группа (n=18)			Контрольная группа (n=21)		
		до	3 нед	6 нед	до	3 нед	6 нед
Удельный вес, г/см ³	>1,035г/см ²	1,038±0,0040	1,057±0,0146	1,104±0,0273*	1,040±0,0044	1,035±0,0035	1,034±0,0033#
pH	5-7,5	6,3±0,21	6,3±0,16	6,3±0,15	6,4±0,18	6,4±0,11	6,3±0,11
Белок, г/л	<0,1г/L	1,3±0,28	1,4±0,25	0,8±0,14 *	1,4±0,27	1,1±0,21	0,9±0,18*

Внутригрупповое сравнение (до – после): * $p < 0,05$;

Межгрупповое сравнение (опыт-контроль): # $p < 0,05$

Таблица 3. Динамика изменений ПТГ и фосфора в сыворотке крови (оптимизированная выборка).

Показатель	Норма	Опытная группа (n=14)			Контрольная группа (n=14)		
		до	через 3 недели	через 6 недель	до	через 3 недели	через 6 недель
Паратгормон	4-15 пмоль/л	32,3±4,13	21,2±1,89**	16,0±2,27***	36,1±4,9	37,6±5,00*##	39,5±5,23*** ###
Фосфор	1,1 -1,6 ммоль/л	2,05±0,09	1,71±0,09***	1,50±0,08***	2,27±0,10	2,32±0,10###	2,49±0,10###

Внутригрупповое сравнение (до – после): * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001

Межгрупповое сравнение (опыт-контроль): # p<0,05; ## p<0,01; ### p<0,001

Общее состояние кошек на протяжении всего периода наблюдений было стабильным. Значимого ухудшения во время лечения не отмечено ни у одного животного. Побочных реакций и/или нежелательных явлений не было отмечено ни в одной из групп.

Дополнительный статистический анализ

Для того, чтобы исключить влияние животных с экстремальными значениями ПТГ и фосфора, проведен дополнительный статистический анализ, в результате которого заданные более жесткие критерии однородности выборки были выполнены для 14 животных из каждой группы. Все клинически значимые изменения в оптимизированной выборке полностью согласуются с представленными выше результатами. В частности, в опытной группе уровень ПТГ и фосфора через 3 и 6 недель лечения значимо ниже, чем в контрольной (Табл. 3, рис. 2 и 3).

Заключение

Результаты проведенного клинического исследования у кошек с нарушением кальций-фосфорного обмена на фоне хронической болезни почек продемонстрировали целесообразность использования препарата Кафорсен® раствор для перорального применения для коррекции гиперфосфатемии на фоне высокого содержания паратиреоидного гормона в сыворотке крови.

Поскольку ХБП является хроническим и неуклонно прогрессирующим заболеванием, рекомендовано дальнейшее исследование лечебно-профилактических свойств препарата Кафорсен® раствор для перорального применения в терапевтических схемах, длительностью более 6 недель и у пациентов с III-IV стадией ХБП. ■

Рисунок 2. Динамика уровня паратгормона (оптимизированная выборка)

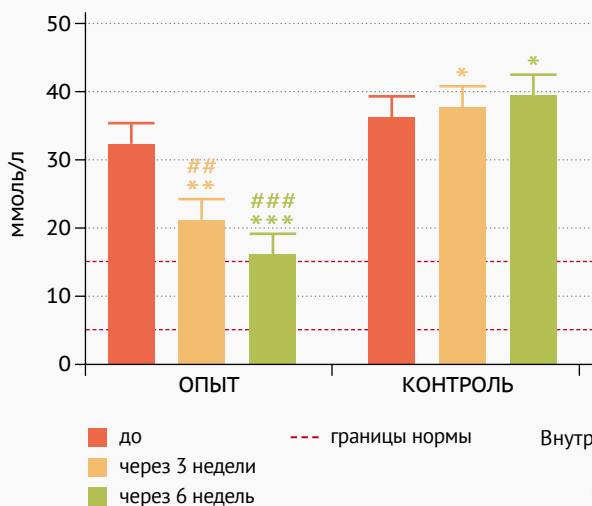
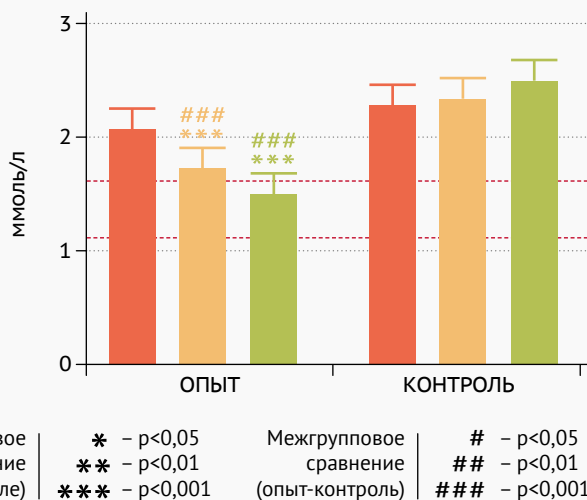


Рисунок 3. Динамика уровня фосфора в сыворотке крови (оптимизированная выборка)



КАФОРСЕН®



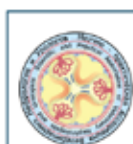
ОБЕСПЕЧИВАЕТ НОРМАЛИЗАЦИЮ
УРОВНЯ ФОСФОРА В СЫВОРОТКЕ
КРОВИ



ДОСТОВЕРНО СНИЖАЕТ УРОВЕНЬ
ПАРАТИРЕОИДНОГО ГОРМОНА
В СЫВОРОТКЕ КРОВИ



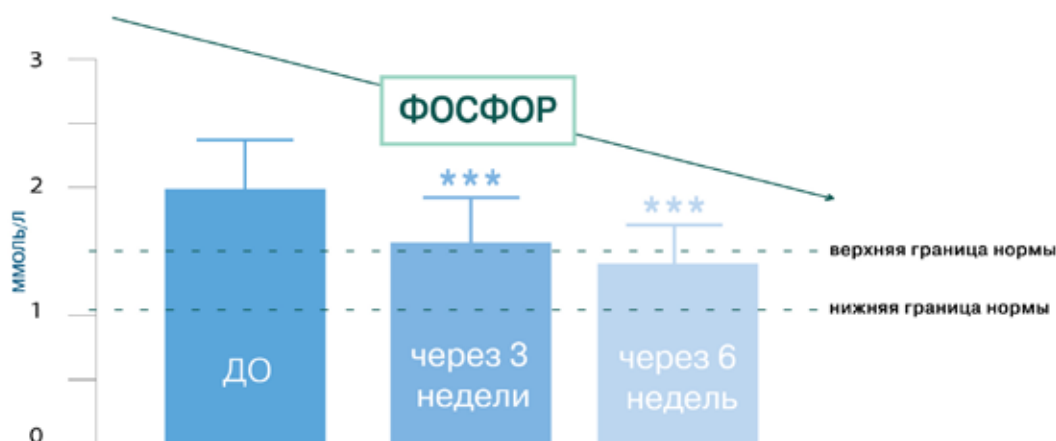
КОРРЕКЦИЯ СТОЙКОЙ ГИПЕРФОСФАТЕМИИ У КОШЕК С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ ВЕТЕРИНАРНЫХ
НЕФРОЛОГОВ И УРОЛОГОВ

Коррекция стойкой гиперфосфатемии –
важнейшая составляющая терапии
животных с хронической болезнью
почек (ХБП).

УРОВЕНЬ ФОСФОРА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ КОШЕК



По результатам клинического исследования¹
(*** $p < 0,001$; пунктирной линией обозначены границы нормы)



www.helvet.ru

¹Открытое, контролируемое, рандомизированное, проспективное клиническое исследование (КИ) КФп-П-01/2019 на тему: «Оценка терапевтической эффективности препарата Кафорсен® раствор для перорального применения у кошек с нарушением кальций-фосфорного обмена на фоне хронической болезни почек» (2019 г.).