

Субклинический кетоз: ТОЧНАЯ ОЦЕНКА ПОТЕРЬ

Дидье РАБУАСОН
Майкл МУНИ
Элиз МАНЕ

Субклинический кетоз (СКК) представляет собой серьезное метаболическое нарушение у дойных коров, вызванное выраженным отрицательным балансом поступающей с пищей энергии в период отела. По некоторым оценкам, в Европе в 25% случаев во время лактации у животного развивается СКК (Philippe P., Raboisson D., 2012). Для принятия оптимальных решений по устранению заболевания в хозяйстве необходимо ясно понимать, какие затраты оно влечет за собой. Это подразумевает уточнение эпидемиологических последствий болезни с учетом множества взаимосвязей между состоянием здоровья коров при СКК, их продуктивностью и воспроизводством.

Многие исследования показали, что при больших концентрациях в крови бета-гидроксibuтирата (ВНВА) или незатерифицированных жирных кислот (NEFA) повышается риск развития различных заболеваний, репродуктивных нарушений и изменений в выработке молока (Duffield et al., 2009; McArt et al., 2013). Определены объективные пороговые значения NEFA и ВНВА для коров. Однако использовать эти результаты непосредственно для экономической оценки затруднительно, поскольку, во-первых, получено недостаточно данных в отношении некоторых показателей. Во-вторых, ковариаты, включенные в модели, могли быть неодинаковыми как в разных исследованиях, так и внутри одного, и оценка относительного риска часто зависела от этих ковариатов. В-третьих, пороговые значения ВНВА и NEFA, которые применялись для выявления СКК, в работах различались. В совокупности это свидетельствует о необходимости метаанализа для четкого количественного определения взаимосвязей между СКК и сопутствующими нарушениями.

Чтобы результаты можно было с легкостью применить на практике, при таком анализе важно учесть биологическую изменчивость и вариабельность в системе животноводства. Большинство способов оценки экономических потерь от заболеваний животных до настоящего времени основывались на детерминистских методах. Были определены средние общие убытки и описано влияние главных параметров с помощью анализа чувствительности. Такой подход сложен при использовании на практике, поскольку специа-

листы ограничены во времени при принятии решения и нуждаются в точной информации относительно потерь в целом, а также в формировании общего представления об их пределах.

Метод, предложенный нами, основан прежде всего на метаанализе, позволяющем как можно яснее определить параметры для второго этапа, который и является собственно экономической оценкой.

Исследование включало 23 работы из рецензируемых литературных источников и 131 результат, поскольку в большинстве работ рассматривалась взаимосвязь между СКК и более чем одним исходом. Труды отобраны в базах данных PubMed, CAB и Goggle Scholar. Критерии поиска включали только опыты в эпидемиологии, направленные на изучение взаимосвязи между СКК и различными заболеваниями, эффективностью воспроизводства или молочной продуктивностью. Все переменные и результаты, полученные из работ, использовали в базе данных: размер стада, уровень выработки молока, способы выражения риска [относительный риск (ОР) или отношение шансов (ОШ)], его значение, пороговые уровни ВНВА и NEFA, на которые ориентировались при выявлении СКК, неделя забора образцов (до отела или после него), стандартная ошибка или доверительный интервал и т.д. Пороговые показатели и сопутствующие переменные были кодифицированы для получения переменных класса. Также сформирована случайная переменная с учетом данных тех же работ. Для каждой переменной результата построили метарегрессию. В анализ включили модели смешанных и фиксированных эффектов. Использовали пакет программ Metafor in R (Raboisson et al., 2014).

В рамках экономического анализа каждое заболевание, показатель воспроизводства и продуктивности представляют собой различные составляющие. Общие потери от СКК были определены путем суммирования стоимости ($Cost_i$) каждой составляющей (i). Вычисления выполнены в среднем из расчета — стадо в 100 коров.

Для каждой составляющей $Cost_i$ рассчитывали разницу между затратами при СКК для изучаемого числа случаев ($Cost_{i,SKK}$) и для контрольного стада ($Cost_{i,CT}$) (уравнение 1):

$$Cost_i = Cost_{i,SKK} - Cost_{i,CT}$$

Общая стоимость одной составляющей для определенного стада представляет собой стоимость одного случая, умноженную на их число с учетом исходного риска этой составляющей для коров без СКК и с СКК и, следовательно, повышенного риска для нее (уравнение 2):

$$Cost_i = C_i \times [(1 - Prev_{HERD_SKK}) \times Prev_{COMPL_NoSKK} + (Prev_{HERD_SKK} \times Prev_{COMPL_SKK}) - [(1 - Prev_{HERD_CT}) \times Prev_{COMPL_NoSKK} + Prev_{HERD_CT} \times Prev_{COMPL_SKK}]]$$

где C_i — стоимость единицы составляющей i на одно животное; $Prev_{HERD_SKK}$ — распространенность СКК в изучаемом стаде; $Prev_{HERD_CT}$ — распространенность СКК в контрольном стаде; $Prev_{COMPL_NoSKK}$ — распространенность составляющей i у коров без СКК; $Prev_{COMPL_SKK}$ — распространенность составляющей i у коров с СКК.

RR_i — относительный риск составляющей i у коров с СКК по сравнению с показателем составляющей у животных без СКК. $Prev_{COMPL_SKK}$ и $Prev_{COMPL_NoSKK}$ связаны посредством RR (уравнение 3):

$$Prev_{COMPL_SKK} = Prev_{COMPL_NoSKK} \times RR_i$$

Комбинация уравнений 2 и 3 позволяет получить уравнение 4:

$$Cost_i = C_i \times (Prev_{HERD_SKK} - Prev_{HERD_CT}) \times Prev_{COMPL_NoSKK} (RR_i - 1)$$

Стоимость составляющей «потери молока» ($Cost_{MILK}$) рассчитывали в соответствии с уравнением 5 с использованием значения снижения выработки молока у коровы с СКК по сравнению с показателем здорового животного, и прибыли (маржи) за вычетом затрат на корм:

$$Cost_{MILK} = C_i \times (Prev_{HERD_SKK} - Prev_{HERD_CT}) \times \text{потери молока на корову} \times \text{прибыль (маржа) за вычетом затрат на корм}$$

Стоимость составляющей «увеличение интервала от отела до плодотворного осеменения» ($Cost_{increaseCalv_Cons}$) вычисляли по уравнению 6 с учетом расходов на лишние дни содержания коровы ($Cost_{extra\ open\ days\ per\ cow}$):

$$Cost_{increaseCalv_Cons} = Cost_{extra\ open\ days\ per\ cow} \times (Prev_{HERD_SKK} - Prev_{HERD_CT})$$

Поскольку относительный риск следует применять к числу случаев заболевания в популяции, в которой отсутствует риск СКК, и так как в литературе преимущественно упоминается количество случаев в рамках общей популяции, была сделана поправка (уравнение 7):

$$Prev_{COMPL_NoSKK} = 100 \times Prev_{COMPL_AllPop} / Prev_{SKK} \times (RR + 100 - Prev_{SKK})$$

где $Prev_{COMPL_AllPop}$ — распространенность составляющей i в общей популяции (с СКК или без него), частота упоминания в литературе; $Prev_{SKK}$ — распространенность СКК, указанная в исследовании, в котором описаны RR и $Prev_{COMPL_AllPop}$.

Анализ выполняли с использованием имеющейся в открытых источниках программы Scilab (www.scilab.org) с 10 тыс. повторений (циклов). Был рассчитан 95%-й интервал прогнозирования (ИП) и доверительный интервал (ДИ). Данные для экономической оценки представлены в таблице 1.

Обзор результатов метаанализа представлен в таблице 2. По сравнению с исходным средним значением, метарегрессия позволяет внести важную поправку в величину воздействия за счет обеспечения точности каждого типа исходных данных (посредством вычисления стандартной ошибки и доверительного интервала). Более того, результаты показывают, что две основных категории модераторов существенно повлияли на скорректированный риск. Во-первых, поправка благодаря определению СКК, как $VNBA > 1,4$ ммоль/л, $NEFA > 0,4$ ммоль/л в дородовом периоде или $NEFA > > 1$ ммоль/л в послеродовом, уточнила недооцененный риск (несмотря на низкую значимость). Это произошло потому, что в некоторых исследованиях относительный риск установлен с использованием более низких пороговых значений ВНВА или NEFA. Во-вторых, поправка с учетом многофакторных условий скорректировала переоцененный риск, поскольку во многих работах были описаны только однофакторные модели.

Достоверность результатов метарегрессии оказалась низкой в отношении показателей здоровья вымени и хромоты.

Были получены следующие результаты оценки коров, дающих 10 тыс. кг молока в год, и расчета прибыли за вычетом затрат на корм (0,12 евро) на 1 кг продукции. Общая стоимость

Данные, использованные для основного сценария

Таблица 1

| Показатель | Распространенность | | | Стоимость | | |
|--|--|---------------------|--------------------|-----------------------------------|------------------------|--------------------|
| | Закон распределения | Среднее значение, % | Стандартная ошибка | Закон распределения | Среднее значение, евро | Стандартная ошибка |
| Смещение сычуга: | | | | | | |
| влево | Норма | 2 | 1 | Норма | 235 | 50 |
| вправо | Норма | 0,7 | 0,33 | Норма | 294 | 63 |
| Клинический кетоз | Норма | 1,6 | 0,4 | Норма | 23 | 5,8 |
| Ранняя выбраковка | Норма | 7 | 5 | Норма | 1,188 | 300 |
| Послеродовой метрит | Норма | 8 | 8 | Норма | 105 | 10 |
| Задержка последа | Норма | 8 | 3 | Норма | 105 | 10 |
| Потери продуктивности, кг | — | — | — | Прибыль за вычетом затрат на корм | | |
| Показатель отелов после первого осеменения | Норма | 42 | 5 | Норма | 20 | 5 |
| Субклинический эндометрит | Норма | 15 | 6,5 | Норма | 15 | 4,2 |
| Метрит | Норма | 5,8 | 3,3 | Норма | 15 | 4,2 |
| Интервал между отелом и плодотворным осеменением | Один дополнительный цикл при наличии СКК | | | Норма | 30 | 6,2 |
| Клинический мастит | Норма | 11 | 6 | Норма | 333 | 101 |
| Удвоение числа соматических клеток | Норма | 24 | 10 | Зависит от цены на молоко | | |
| Хромота | Норма | 26 | 25 | Логарифмическая норма | 4,4 | 0,4 |

Примечание. Значение $Prev_{HERD_CT}$ было определено на уровне 10%.

СКК составила 257 евро на голову (95%-й ИП: 72–442 евро) (табл. 3) при оценке с учетом наиболее вероятных входящих параметров (базовый сценарий). Предложенный альтернативный сценарий также предполагает правдоподобные входящие параметры. При этом общая стоимость СКК установлена на уровне 301 евро.

В случае когда относительные риски не были скорректированы в рамках метаанализа, когда среднюю распространенность использовали вместо распространенности составля-

ющих у коров без СКК и сохранялись наибольшие значения затрат на каждую составляющую, величина оценки возросла почти на 70% (базовый максимальный).

Исключение затрат на труд привело к снижению общих расходов на СКК на 10%, составляющих с низкой степенью достоверности эпидемиологических данных — на 20%. При одновременном исключении этих статей средняя общая стоимость СКК определена на уровне 177 евро на голову (95%-й ИП: 16–338 евро). Это наименьший показатель.

Оценка оказалась не очень чувствительной по отношению к продуктивности (2–4% в изменении общей стоимости) и к прибыли за вычетом затрат на корм (3–4% в изменении общей стоимости для наиболее вероятных значений).

Вклад всех составляющих в общую стоимость СКК показан на рисунке. Влияние каждой из них в большей степени зависело от количества коров без СКК и от риска для коров с СКК, чем от затрат на один случай конкретной составляющей. Ранжирование составляющих не менялось в зависимости от сценария, а изменения процентных значений были незначительны.

В молочной промышленности многие решения, касающиеся здоровья животных, принимаются без учета экономических показателей. Особенно не хватает оценок потерь при нескольких болезнях, протекающих одновременно, когда убытки и дополнительные затраты сложно отнести к тому или иному заболеванию.

Предлагаемый двухэтапный подход позволил точно определить стоимость СКК с различными взаимосвязями.



Вклад каждой составляющей в общую стоимость СКК

Во-первых, благодаря коррекции в рамках метаанализа снизилась вероятность получения неверного результата из-за переоценки или недооценки относительных рисков. В частности, была учтена переоценка за счет проанализированного риска в однофакторных моделях. Во-вторых, вместо показателя распространенности заболевания в общей популяции использовали распространенность в популяции, не имеющей риска его развития. Выполняли два типа коррекции входящих параметров, что сделало расчет более точным. В настоящем исследовании была проведена 70%-я переоценка общей стоимости заболевания, если при калибровке учитывали только средние значения, указанные в литературе, а не скорректированные. К сожалению, множество выполненных ранее экономических оценок основано на исходных (необработанных) средних величинах входящих параметров.

Предложенный метод базируется на расчете на уровне стада и позволяет провести различные калибровки для низкой и высокой распространенности заболеваний. Более того, это дает возможность учитывать инфекционную нагрузку, которая увеличивается в случае высокой распространенности болезни. СКК не имеет инфекционной природы, но избыточная выбраковка при большом числе больных коров все же рассматривалась (данные не представлены), поскольку в опубликованных статьях отмечено снижение динамики «проявляющих охоту групп» в стадах с ухудшившимися показателями воспроизводства. Однако результатом может быть средняя стоимость на 100 коров или на одно животное с СКК, как в нашей работе.

Полученные нами показатели отражают общую стоимость одного случая СКК, а не потери, которых можно избежать. Поскольку СКК — преимущественно проблема всего стада, и так как логика принятия решения при этом основывается на различиях в распространенности заболевания в этих двух ситуациях (сценарий базовый и альтернативный), получающаяся разница (разница между затратами) отражает затраты, которых можно избежать.

Способ представления результатов облегчает их применение в повседневной деятельности ветеринарных специалистов на фермах. Так как данные использовались с учетом законов распределения, результаты были представлены вместе с 95%-м ДИ или ИП. Это позволяет с первого взгляда оценить полученные показатели. Более того, поскольку практикующие специалисты хотят знать ожидаемую общую стоимость СКК именно в том хозяйстве, с которым они работают, 95%-й

ИП — более подходящий, чем 95%-й ДИ. Благодаря среднему значению и его 95%-му ИП консультантам в хозяйствах известно, что общая стоимость СКК, вероятно, составит 257 евро на одну больную корову при возможном снижении показателя до 72 евро или увеличении до 472 евро, если исключить 5% самых неблагоприятных случаев. Консультантов в большей степени интересуют цифры на подопечных предприятиях, чем касающиеся 95% хозяйств, которые они планируют посетить за определенный период, поэтому целесообразнее использовать ИП вместо ДИ.

Поскольку характеристики хозяйств различаются, предложено несколько сценариев. Например, там, где альтернативные (вмененные) издержки считаются низкими или нулевыми, более подходящим будет сценарий без учета затрат на труд.

Представленные результаты должны помочь специалистам ориентироваться на экономические факторы в своей повседневной деятельности. Например, они могут с легкостью сравнить общую стоимость СКК в текущей ситуации, когда известна распространенность заболевания в стаде, с показателями в ожидаемой ситуации, то есть с новым уровнем распространенности СКК после внедрения данных способов оценки. Это позволит консультантам обосновывать свои рекомендации с экономической точки зрения. Ввиду биологической вариативности для принятия верных экономических ориентированных решений лучше использовать средние значения, но также с учетом 95%-го ИП.

Источник: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167587715002615>

ССЫЛКИ

Duffield, T.F., Lissemore, K.D., McBride, B.W. and Leslie, K.E. (2009). Impact of hyperketonemia in early lactation dairy cows on health and production. J. Dairy Sci. 92,571-580
 McArt, J.A., Nydam, D.V. and Oetzel, G.R. (2013). Dry period and parturient predictors of early lactation hyperketonemia in dairy cattle. J. Dairy Sci. 96, 198-209
 Philippe P. and Raboisson D. (2012). Subclinical ketosis prevalence in bovine dairy herds in western France. Rencontres Recherche Ruminants. Paris, 19, p 137
 Raboisson, D., Mounié, M. and Maigné, E. (2014). Diseases, reproductive performance, and changes in milk production associated with subclinical ketosis in dairy cows: A metaanalysis and review. J. Dairy Sci. 97, 7547-7563

Таблица 2
Количественная оценка взаимосвязи между СКК и изменениями показателей состояния здоровья и продуктивности

| Показатель | Значение | | |
|---|-----------------------|--|--|
| | исходное среднее (sd) | скорректированное, без модератора [95% ДИ] | окончательное скорректированное, с модератором [95% ДИ] (sd) |
| Смещение сычуга влево, RR | 5,2 (3,5) | 3,9 [3,3–4,6] | 3,3 [2,6–4,3] ^a |
| Клинический кетоз, RR | 8,9 (7,5) | 6,9 [4,9–9,9] | 5,4 [3,3–8,8] ^a |
| Ранняя выбраковка, RR | 2,4 (1) | 1,9 [1,6–2,3] | — |
| Послеродовый метрит, RR | 3,4 (4,3) | 1,9 [1,7–2,1] | 1,8 [1,5–2] ^a |
| Задержка последа, RR | 1,6 (0,3) | 1,5 [1,2–1,9] | — |
| Клинический мастит, RR | 1,64 (0,2) | 1,61 [1,24–2,09] | — |
| Удвоение числа соматических клеток, RR | 1,46 (0,2) | 1,42 [1,26–1,6] | — |
| Хромота, RR | 2 (0,4) | 2 [1,6–2,5] | — |
| Молочная продуктивность, л | — | — | -251 (73)/(89) ^b |
| Субклинический эндометрит, RR | — | 1,4 [1,1–2] | — |
| Гнойные выделения из влагалища, RR | — | 2,3 [1,4–3,7] | — |
| Показатель отелов после первого осеменения, RR | 0,6 (0,16) | 0,67 [0,53–0,83] | — |
| Интервал между отелом и зачатием, дни | — | + 21 | — |
| Интервал между отелом и первым осеменением, дни | — | + 8 | — |

Примечание. RR — относительный риск; sd — стандартное отклонение.
^a скорректировано по модератору «одно- и многофакторный».
^b 251 л после поправки на смещение сычуга, клинический кетоз, послеродовый метрит и задержку последа; 112 л после поправки на хромоту, увеличение числа соматических клеток и клинический мастит в дополнение к смещению сычуга, клиническому кетозу, послеродовому метриту и задержке последа.

Таблица 3
Общая стоимость СКК в рамках нескольких сценариев, евро

| Сценарий | Стоимость на корову | Вариация, % | 95%-й ДИ | 95%-й ИП |
|--|---------------------|-------------|----------|----------|
| Базовый | 257 | — | 255–259 | 72–442 |
| Альтернативный | 301 | + 17 | 299–303 | 109–492 |
| Базовый максимальный | 434 | + 68 | 432–436 | 192–676 |
| Базовый без затрат на труд | 225 | - 12 | 223–226 | 96–441 |
| Базовый без мастита, без хромоты | 210 | - 18 | 209–212 | 31–391 |
| Базовый без мастита, без хромоты, без затрат на труд | 177 | - 31 | 175–179 | 16–338 |