

ХРОНІЧНА ХВОРОБА НИРОК У КОТІВ: МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ

Морозенко Д. В., Вашик Є. В., Захар'єв А. В.

ВСТУП

Хронічна хвороба нирок (ХНН) є найпоширенішою метаболічною хворобою домашніх котів, причому найчастіше хворіють коти літнього віку. Поширеність ХНН у котів перевищує поширеність у собак, і частота діагностики ХНН у котів зросла в останні десятиліття. Типові гістологічні ознаки включають інтерстиціальне запалення, атрофію канальців і фіброз із вторинним гломерулосклерозом. На відміну від людей і собак, первинні гломерулопатії з вираженою протеїнурією зустрічаються у котів надзвичайно рідко. Незважаючи на те, що існує низка первинних захворювань нирок, ця хвороба є ідіопатичною у більшості котів. Тубулоінтерстиціальні зміни, включаючи фіброз, присутні на ранніх стадіях ХНН у котів і стають більш серйозними на пізніх стадіях захворювання. Різноманітність факторів, включаючи старіння, ішемію, супутні захворювання, перенасичення фосфором і регулярні щеплення вважаються факторами, які можуть сприяти розвитку цього захворювання у котів¹. Під час прогресування ХНН інфільтрація нирок макрофагами призводить до тубулоінтерстиціального фіброзу. Схема розподілу макрофагів, що проникають у нирки, є унікальною у котів і може бути пов'язана зі специфічним для kota фіброзним процесом у нирках, що відіграє важливу роль у прогресуванні ХНН².

Також відомо, що розрідження капілярів (зменшення розміру і відсоткової площі) наявне в нирках котів із ХНН і позитивно корелює з нирковою дисфункцією та гістопатологічними ураженнями³.

Останнім часом також широко обговорюється питання ролі морбілівірусу котів (FeMV), відкритого у 2012 році, у розвитку ХНН.

¹ Brown C.A., Elliott J., Schmiedt C.W., Brown S.A. Chronic Kidney Disease in Aged Cats: Clinical Features, Morphology, and Proposed Pathogenesis. *Vet. Pathol.* 2016. 53(2). P. 309–326. DOI: 10.1177/0300985815622975. Epub 2016 Feb 11.

² Ohara Y., Yabuki A., Nakamura R., Ichii O., Mizukawa H., Yokoyama N., Yamato O. Renal Infiltration of Macrophages in Canine and Feline Chronic Kidney Disease. *J Comp Pathol.* 2019. 170. P. 53–59. DOI: 10.1016/j.jcpa.2019.05.006. Epub 2019 Jun 18.

³ Paschall R.E., Quimby J.M., Cianciolo R.E., McLeland S.M., Lunn K.F., Elliott J. Assessment of peritubular capillary rarefaction in kidneys of cats with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med.* 2023. 37(2). P. 556–566. DOI: 10.1111/jvim.16656. Epub 2023 Feb 17.

Патологічні зміни в нирках котів, пов'язані з антигенами FeMV, включали ті, що типово зустрічаються при хронічних захворюваннях нирок, такі як інфільтрація інтерстиціальних клітин, гломерулосклероз, атрофія каналців і фіброз⁴. Отже, важливо відзначити, що існує потенційний зв'язок між інфекцією FeMV і захворюваннями нирок котів, такими як тубулоінтерстиціальний нефрит і ХХН, що, як відомо, значно впливає на здоров'я та виживання котів⁵.

Таким чином, можна вважати актуальним вивчення питань морфології нирок котів за ХХН для встановлення комплексу змін у каналцях та клубочках нирок з метою більш чіткого розуміння клініко-патогенетичних механізмів розвитку нефропатології.

1. Матеріали, методи та мета проведення досліджень

Дослідження проводилось на базі кафедри ветеринарної медицини та фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків), а також ветеринарної клініки Terra VET м. Харкова упродовж 2019–2022 р. Всі тварини були обстежено клінічними, лабораторними та інструментальними методами, тваринам було встановлено діагноз «Хронічна хвороба нирок» 4 стадії за IRIS (International Renal Interest Society). Незважаючи на проведення терапевтичних заходів, всі тварини загинули. Терапевтичні заходи проводились згідно принципів та стандартів доказової медицини на основі клінічних протоколів British Small Animal Veterinary Association (BSAVA). Всі маніпуляції відповідали вимогам «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001), є узгодженими з положеннями Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для наукових експериментів або в інших наукових цілях (Страсбург, 1986), відповідають Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006 р.) та Директиві 2010/63/ЄС «Про захист тварин, що використовуються в наукових цілях». Після загибелі у тварин було вилучено нирки для гістологічного дослідження.

Всього були досліджені нирки 4-х тварин. Фіксація нирок проводилась в 10 % розчині формаліну, далі проводили заливання в целюлодин-парафін. Забарвлення зрізів виконували за гематоксиліном та еозином (Г+Е), пікрофуксином за Ван-Гізоном (П за ВГ) та проводили Pas-реакцію. Мікроскопію і фотографування гістологічних препаратів нирок проводили за допомогою мікроскопу з двома окулярними

⁴ Sutummaporn K., Suzuki K., Machida N., Mizutani T., Park E.-S., Morikawa S., Furuya T. Association of feline morbillivirus infection with defined pathological changes in cat kidney tissues. *Vet Microbiol.* 2019. 228: P. 12–19. DOI: 10.1016/j.vetmic.2018.11.005. Epub 2018 Nov 15.

⁵ Choi E.J., Ortega V., Aguilar H.C. Feline Morbillivirus, a New Paramyxovirus Possibly Associated with Feline Kidney Disease. *Viruses.* 2020. 1; 12(5): P. 501. DOI: 10.3390/v12050501.

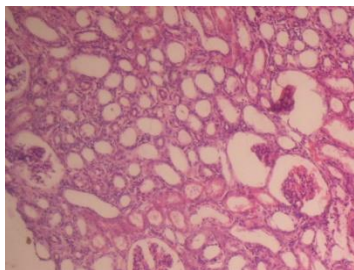
тубусами і додатковим оптичним портом, до якого підключали фотоапарат.

Автори висловлюють щирю подяку Навчально-науковому інституту прикладної фармації Національного фармацевтичного університету та особисто кандидату біологічних наук, старшому науковому співробітнику, біологу-цитологу Лар'яновській Юлії Борисівні за допомогу у проведенні досліджень.

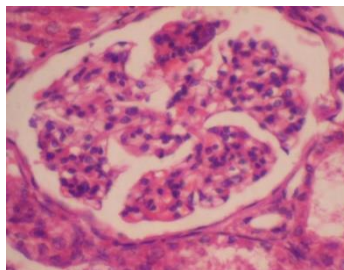
Метою дослідження було встановити патогістологічні зміни в нирках котів за хронічної хвороби нирок та провести їх оцінку з метою визначення клініко-патогенетичних механізмів розвитку нефропатології.

2. Морфологічна характеристика нирок котів за хронічної хвороби нирок

Клінічний випадок № 1. Кіт, метис, вік 14 років. У кірковій речовині частина клубочків зморщена, малюнок капілярних петель не виразний, просвіт капсули збільшений. У частині клубочків відзначено сегментарну проліферацію мезангіальних клітин, клубочок має лопатеву форму (рис. 1).



А



Б

Рис. 1. А. Гломерули зморщені, просвіт капсули ниркових клубочків розширений, склероз стромы, атрофія нефротелію каналців (×100). Б. Сегментарна проліферація мезангіальних клітин, лопатева форма клубочка. (×250). Забарвлення Г+Е.

У стромі кіркової речовини – дифузний склероз, гіаліноз, різного ступеня вираженості тубулогідроз і атрофія нефротелію каналців (рис. 2).

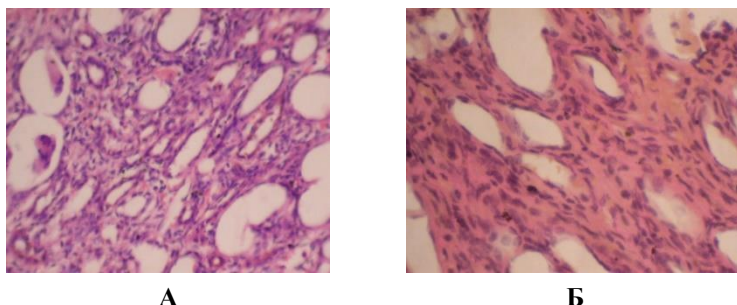


Рис. 2. Склероз строми кіркової речовини:
А – забарвлення Г+Е (×100); Б – П за ВГ (×250)

У кровоносних судинах стінка потовщена, розпушена, подекуди видно крововиливи. В інтерстиції окрім склерозу видно клітинні інфільтрати, які складаються з лімфоцитів, плазматичних клітин та еозинофілів. Місцями це не просто клітинні інфільтрати, а цілі фокуси клітинних скупчень. Деякі такі фокуси «роз'їдені» пучками колагенових волокон (рис. 3).

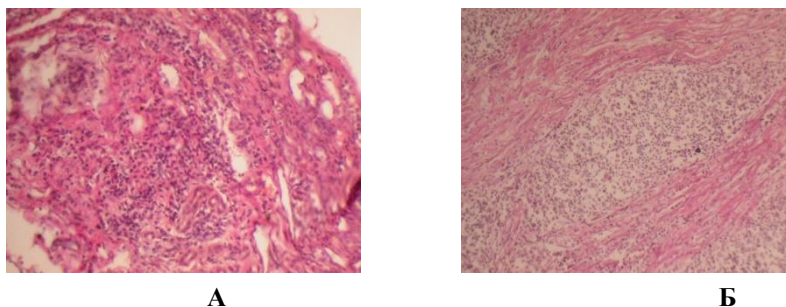


Рис. 3. Клітинні інфільтрати у строми (А. Забарвлення Г+Е);
колагенові волокна в клітинних інфільтратах
(Б. Забарвлення П за ВГ). ×100

У мозковій речовині нирки строма набрякла з осередками склерозу, клітинними інфільтратами, дистрофією нефротелію, тубулогідрозом, повнокров'ям артеріол та діapedезними крововиливами (рис. 4).

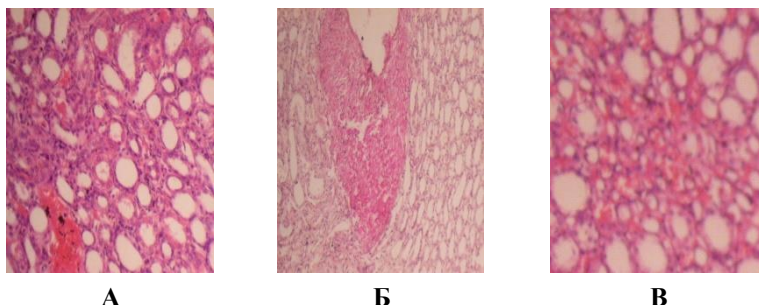


Рис. 4. Мозкова речовина нирки: сплющення нефротелію, крововиливи (А – забарвлення Г+Е); ділянки склерозу (Б – П за ВГ); повнокров'я та крововиливи (В – Г+Е). ×100

Клінічний випадок № 2. Кішка, метис, вік 12 років. Капсула нирки не змінена, диференціація на кіркову та мозкову речовину досить чітка. Ниркові тільця неоднакові за розміром, більшість ниркових клубочків або відносно невеликі, або звичайні за розміром, малюнок гломерулярних капілярних петель у них невиразний, ядерна насиченість дещо підвищена. Просвіт капсули через невеликі розміри самих клубочків візуально збільшений, при звичайних розмірах клубочків – нормальний. У частині ниркових тілець у просвіті капсули видно білкові маси (рис. 5).

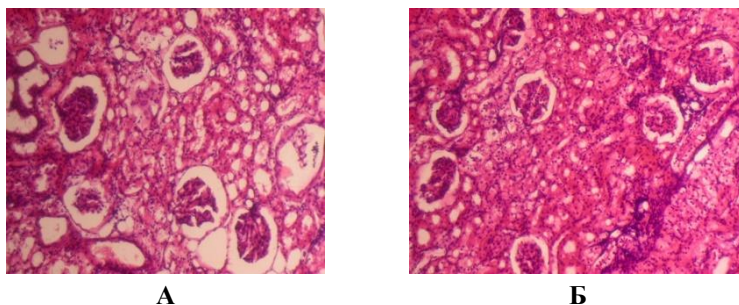
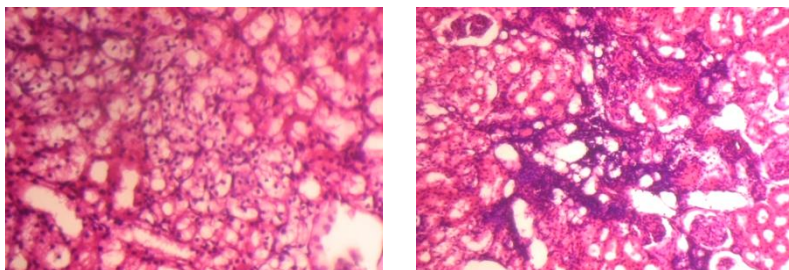


Рис. 5. Ниркові клубочки: рисунок капілярних петель невиразний, просвіт капсули візуально збільшений (А), звичайний (Б). Дистрофія канальців. Г+Е. ×100

Стан канальців кіркового шару різноманітний. Частина канальців характеризується вираженим набуттям нефротелію, відсутністю просвіту, в інших канальцях превалює вакуолізація цитоплазми епітеліальних клітин, часто з дезорганізацією рисунка ниркового

канальця. Усе це значною мірою порушує «стрункість» рисунка канальцевої системи кіркової речовини нирок. Осередково відзначені круглоклітинні інфільтрати в стромі кори (рис. 6).

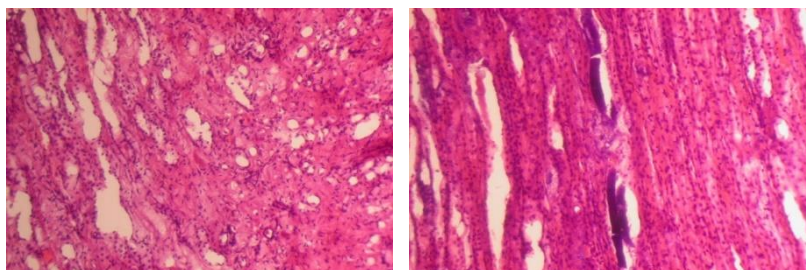


А

Б

Рис. 6. Канальці коркового шару: вакуолізація та дезорганізація нефроцитів. Г+Е. (×200). Запальна круглоклітинна інфільтрація у стромі кіркової речовини. Г+Е. (×100)

У мозковому шарі обох нирок – виражений склероз, набряк сполучної тканини, в ділянці ниркового сосочка в просвіті сосочкових протоків видно окремі мікроліти (рис. 7).



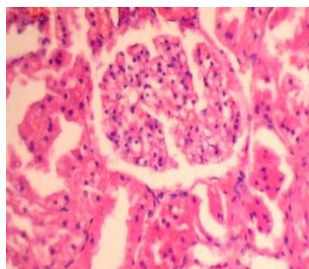
А

Б

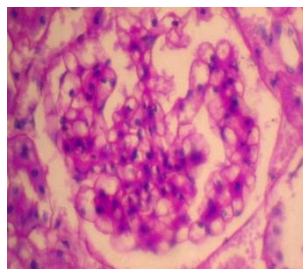
Рис. 7. Склероз мозкового шару (А), мікроліти у просвіті сосочкової протоки (Б). Г+Е. ×100

Клінічний випадок № 3. Кішка, сибірська, 14 років. На обох нирках капсула не змінена, розподіл на кіркову та мозкову речовину виразний. Відзначено суттєву варіабельність у стані ниркових тілець. Частина ниркових тілець звичайна за розміром, рисунок капілярних петель виразний, капілярні петлі самі розкриті, еритроцити в них розташовані центрально. Проліферація мезангіальних та ендотеліальних клітин не

проглядається. У просвіті капсули клубочків пристінково видно невеликі за обсягом гомогенні еозинофільні маси з домішкою поодиноких епітеліальних клітин. При постановці Pas-реакції ці маси дають Pas-позитивне фарбування. Базальні мембрани гломерулярних капілярів переважно не змінені. Забарвлення пікрофуксином за Ван-Гізоном виявило слабе склерозування (потовщення стінки) окремих петель капілярів клубочка (рис. 8, 9).



А



Б

Рис. 8. Кіркова речовина нирки: нирковий клубочок звичайного розміру, малюнок капілярних петель виразний, стан базальної мембрани капілярів переважно в межах норми.

А – Г+Е, $\times 250$; Б – Pas-реакція. $\times 400$

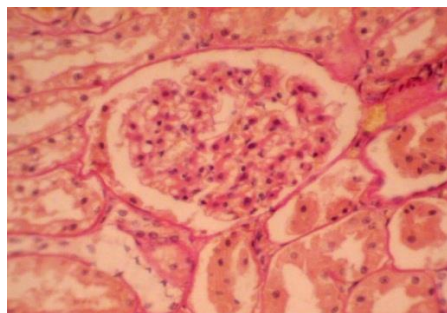


Рис. 9. Кіркова речовина нирки: помірне склерозування стінки окремих капілярів клубочка. Забарвлення П за ВГ ($\times 250$)

В частині ниркових клубочків ниркове тільце зменшено, рисунок капілярних петель менш виразний. Простежується відносно помірна ендотеліально-мезангіальна проліферація, обсяг гомогенних пристінкових мас з домішкою клітин пристінково в капсулі збільшений. Базальні мембрани частини капілярів потовщені, мезангіум осередково

збільшено. Відзначено як склероз окремих капілярних петель, так і невеликий перигломерулярний склероз (рис. 10, 11), виражений склероз та гіаліноз (рис. 12).

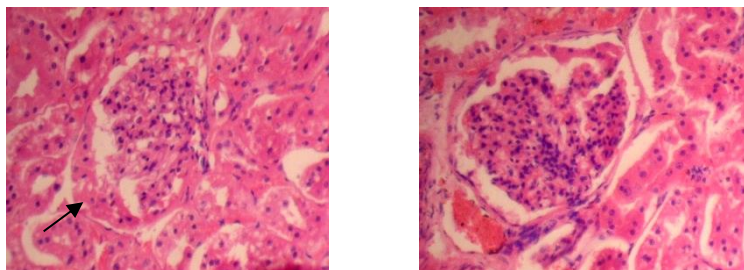


Рис. 10. Кіркова речовина нирки: різний ступінь мезангіально-ендотеліальної проліферації клубочка, нечіткість рисунка капілярних петель, різної виразності об'єм гомогенних мас пристінкових в капсулі (стрілка). Г+Е. $\times 250$

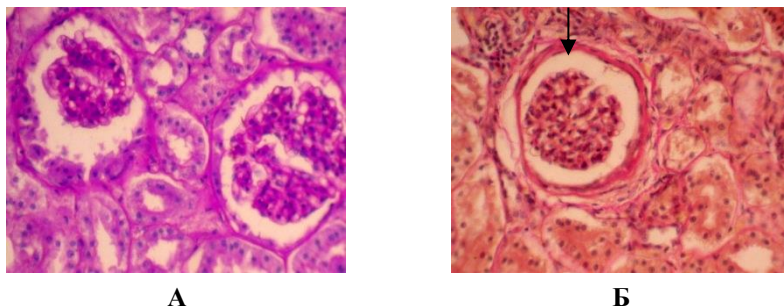
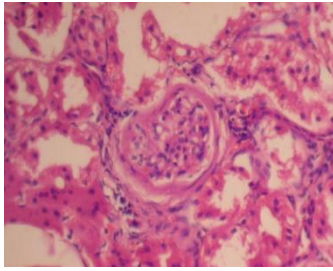
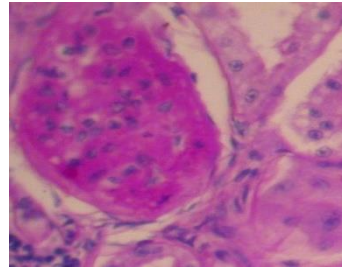


Рис. 11. Кіркова речовина нирки: А – потовщення базальної мембрани та збільшення мезангіуму, збільшення об'єму примембранних мас у капсулі (Pas-реакція); Б – перигломерулярний склероз, склерозування частини капілярних петель клубочка (П за ВГ). $\times 250$



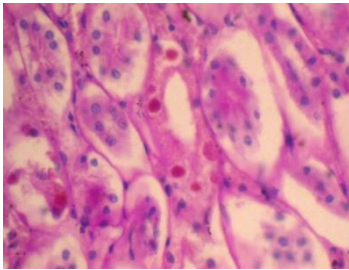
А



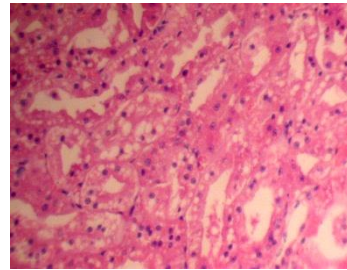
Б

Рис. 12. Кіркова речовина: А – склерозування клубочка (Г+Е, ×250); Б – гіаліноз капілярів клубочка (Pas-реакція, ×400)

З боку каналців кіркової речовини також виявлено різноманітні зміни. У досить значній частині каналців видно відрив епітелію від базальної мембрани. У поодиноких каналцях зазначено наявність гіалінових крапель, осередками виявляється вакуольна дистрофія. Загалом базальні мембрани каналців не змінені, але осередками відзначали гіаліноз базальних мембран та перитубулярний склероз. В інтерстиції кори виявлені поодинокі лімфоцитарні інфільтрати та дрібні осередки склерозу (рис. 13, 14).

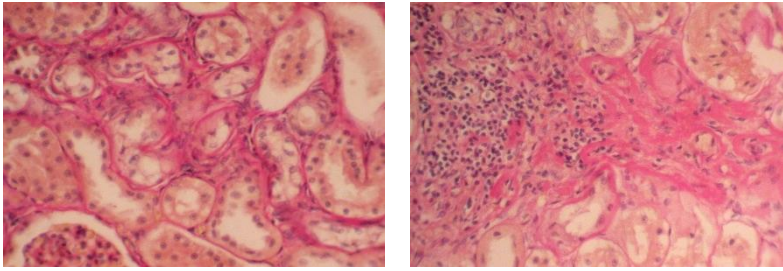


А



Б

Рис. 13. Кіркова речовина нирки: А – гіалінові краплі в цитоплазмі нефроцитів окремих каналців (Pas-реакція, ×400); Б – вакуольна дистрофія нефроцитів (Г+Е, ×250)



А

Б

Рис. 14. Кіркова речовина нирки: перитубулярний склероз частини канальців (А), осередок склерозу, лімфоїдно-клітинний інфільтрат стромі (Б). П за ВГ. ×250

Клінічний випадок № 4. Кіт, метис, вік 10 років. Майже всі ниркові тільца в обох нирках тварини патологічно змінені. Незначна частина їх зберігає розмір та рисунок капілярних петель, при цьому відзначається «лапчастість» капілярних петель.

Частина ниркових клубочків як би зсунута до полюса клубочка, просвіт капсули клубочків збільшений. Більша ж частина ниркових тілець значно зменшена у розмірі, різною мірою гіалінізована, малюнок капілярних петель не помітний. Є ниркові тільца практично повністю склерозовані, в деяких проглядаються лише окремі склерозовані капілярні петлі. Дуже часто відмічено перигломерулярний склероз.

Нефротелій звивистих каналців нефронів дистрофічно змінено. Здебільшого це гідропічна дистрофія. подекуди зустрічаються ділянки з повною деструкцією нефротелію, здуттям клітин, відсутністю просвіту каналців. Тубулогідроз відносно помірний, нефротелій деяких каналців атрофований. Досить часто видно перитубулярний склероз.

У стромі кіркової речовини повсюдно, але особливо виразно в області мозкових променів проглядаються різні за розміром ділянки склерозу як сформованого, так і в процесі формування.

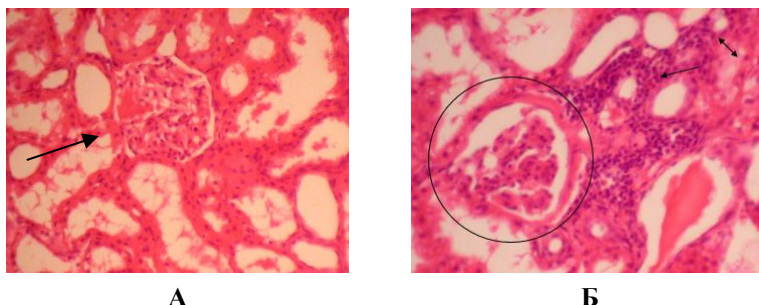


Рис. 15. Кіркова речовина нирки: А – ниркове тільце звичайного розміру, рисунок капілярних петель невиразний, гіаліноз окремих ділянок петель; Б – лапчастість гломерулярних капілярних петель, невиразність рисунка петель, перигломерулярний склероз (овал), лімфо-гістіоцитарний інфільтрат у стромі (стрілка), дистрофія каналців (фігурна лінія). Г+Е, ×200

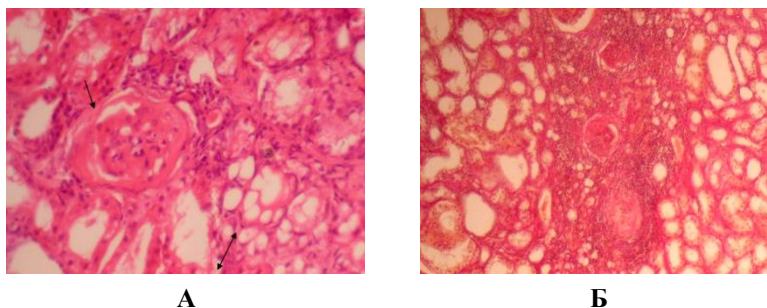


Рис. 16. Кіркова речовина нирки: А – склероз, гіаліноз клубочка (стрілка), дистрофія каналців (фігурна лінія). Г+Е. ×200; Б – лімфо-гістіоцитарний інфільтрат у стромі, склероз ниркових тілець, перитубулярний склероз. П за ВГ. ×100

3. Клініко-патогенетичні механізми хронічної хвороби нирок в котів

Розвиток хронічної хвороби нирок відбувається поступово за розвитку та прогресуванню нефропатій різного генезу, зокрема, хронічного гломерулонефриту – запального захворювання ниркових клубочків, за якого розвивається протеїнурія, гематурія та циліндрурія, а також порушується водно-електролітний обмін; діабетичної нефропатії, яка виникає у котів на фоні цукрового діабету та супроводжується окисним глікозюванням тканин, зокрема, ниркових

клубочків, каналців, інтерстицію та судин нирок; інтерстиціального нефриту/піелонефриту, який спричиняється бактеріальними інфекційними агентами – стафілококами, стрептококами, кишковою паличкою тощо (рис. 17).

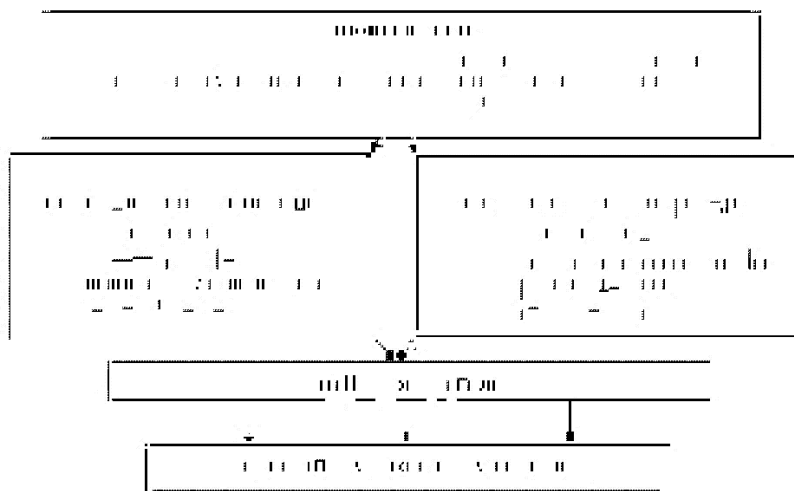


Рис. 17. Клініко-патогенетичні механізми ХХН у котів

У частини котів ХХН спричиняють такі специфічні патологічні процеси, як амілоїдоз, полікістоз нирок. Важливим фактором, який сприяє розвитку хронічної хвороби нирок, є уролітіаз, за якого уроліти відкладаються у тканинах нирок, порушуючи їх функції. Також як відомо на сьогодні однією з причин розвитку ХХН є морбілівірусна інфекція, збудник якої може спричиняти зміни в нирках, за яких вони втрачають свої основні функції.

Вищевказані нефропатії призводять до змін у нирках, які виявляються гістологічними методами на рівні ниркових клубочків (гломерулогіаліноз, перигломерулярний склероз, нефроангіосклероз) та каналців (гіаліново-крапельна та гідропічна дистрофія, склероз ниркових каналців). Всі ці зміни призводять до розвитку ішемії нирок, що є одним із основних механізмів розвитку хронічної хвороби нирок у котів.

ВИСНОВКИ

У клінічному випадку № 1 в нирках тварини було встановлено наступні зміни: гломерули зморщені, просвіт капсули ниркових клубочків розширений, склероз строми, атрофія нефротелію каналців,

сегментарна проліферація мезангіальних клітин, лопатева форма клубочків, склероз стромі кіркової речовини, клітинні інфільтрати у стромі, колагенові волокна в клітинних інфільтратах. У мозковій речовині нирки – сплюснення нефротелію, крововиливи, повнокров'я та ділянки склерозу.

У клінічному випадку № 2 в нирках тварини було встановлено наступні зміни: в ниркових клубочках рисунок капілярних петель невизначений, просвіт капсули візуально збільшений, дистрофія каналців. У каналцях коркового шару – вакуолізація та дезорганізація нефроцитів, запальна круглоклітинна інфільтрація у стромі кіркової речовини, склероз мозкового шару та мікроліти у просвіті сосочкової протоки.

У клінічному випадку № 3 в нирках тварини було встановлено наступні зміни: у кірковій речовині нирки нечіткість рисунка капілярних петель, стан базальної мембрани капілярів переважно в межах норми, проте спостерігалось помірне склерозування стінки окремих капілярів клубочка. Також відзначався різний ступінь мезангіально-ендотеліальної проліферації клубочків, нечіткість рисунка капілярних петель, різної виразності об'єм гомогенних мас пристінкових в капсулі, потовщення базальних мембран та збільшення мезангіуму, збільшення об'єму примембранних мас у капсулі (Pas-реакція), перигломерулярний склероз, склерозування частини капілярних петель клубочка, гіаліноз капілярів клубочка, гіалінові краплі в цитоплазмі нефроцитів окремих каналців, вакуольна дистрофія нефроцитів, перитубулярний склероз частини каналців та лімфоїдно-клітинна інфільтрація стромі.

У клінічному випадку № 4 в нирках тварини було встановлено наступні зміни: нечіткість рисунка та гіаліноз окремих ділянок капілярних петель, лапчастість гломерулярних капілярних петель, невизначеність рисунка петель, перигломерулярний склероз, лімфо-гістіоцитарні інфільтрати у стромі та дистрофія каналців, склероз, гіаліноз клубочка, дистрофія каналців, лімфо-гістіоцитарний інфільтрат у стромі, склероз ниркових тілець, перитубулярний склероз.

Всі вищевказані зміни в нирках котів за ХХН виникли в результаті прогресування хронічних нефропатій, які спричинили ішемію тканин нирок. В свою чергу, в основі розвитку ХХН котів полягають дегенеративно-дистрофічні та склеротичні зміни у паренхімі та стромі нирок, спричинені ішемією внаслідок прогресування нефропатій різного генезу.

АНОТАЦІЯ

Хронічна хвороба нирок є найпоширенішою метаболічною хворобою домашніх котів, причому найчастіше хворіють коти літнього віку. Метою дослідження було встановити патогістологічні зміни в нирках котів за хронічної хвороби нирок та провести їх оцінку з метою визначення клініко-патогенетичних механізмів розвитку нефропатології. За хронічної хвороби нирок в котів виявляють наступні патогістологічні зміни: гломерулогіаліноз і гломерулосклероз різного ступені вираженості, розширення просвіту капсули ниркових клубочків, склероз строми, атрофія та/або дистрофія нефротелію каналців, сегментарна проліферація мезангіальних клітин, лопатева форма клубочків, склероз строми кіркової речовини, клітинні (переважно лімфо-гістіоцитарні) інфільтрати у стромі, колагенові волокна в клітинних інфільтратах. У мозковій речовині нирки спостерігається сплюснення нефротелію, крововиливи, повнокров'я та ділянки перитубулярного склерозу. Також спостерігається запальна круглоклітинна інфільтрація у стромі кіркової речовини, склероз мозкового шару та мікроліти у просвіті сосочкової протоки. Всі вищевказані зміни в нирках котів за хронічної хвороби нирок виникають в результаті прогресування хронічних нефропатій, які спричинили ішемію тканин нирок. В свою чергу, в основі розвитку хронічної хвороби нирок котів полягають дегенеративно-дистрофічні та склеротичні зміни у паренхімі та стромі нирок, спричинені ішемією внаслідок прогресування нефропатій різного генезу.

Література

1. Brown C.A., Elliott J., Schmiedt C.W., Brown S.A. Chronic Kidney Disease in Aged Cats: Clinical Features, Morphology, and Proposed Pathogeneses. *Vet. Pathol.* 2016. 53(2). P. 309–326. DOI: 10.1177/0300985815622975. Epub 2016 Feb 11.
2. Ohara Y., Yabuki A., Nakamura R., Ichii O., Mizukawa H., Yokoyama N., Yamato O. Renal Infiltration of Macrophages in Canine and Feline Chronic Kidney Disease. *J Comp Pathol.* 2019. 170. P. 53–59. DOI: 10.1016/j.jcpa.2019.05.006. Epub 2019 Jun 18.
3. Paschall R.E., Quimby J.M., Cianciolo R.E., McLeland S.M., Lunn K.F., Elliott J. Assessment of peritubular capillary rarefaction in kidneys of cats with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med.* 2023. 37(2). P. 556–566. DOI: 10.1111/jvim.16656. Epub 2023 Feb 17.

4. Sutummaporn K., Suzuki K., Machida N., Mizutani T., Park E.-S., Morikawa S., Furuya T. Association of feline morbillivirus infection with defined pathological changes in cat kidney tissues. *Vet Microbiol.* 2019. 228: P. 12–19. DOI: 10.1016/j.vetmic.2018.11.005. Epub 2018 Nov 15.

5. Choi E.J., Ortega V., Aguilar H.C. Feline Morbillivirus, a New Paramyxovirus Possibly Associated with Feline Kidney Disease. *Viruses.* 2020. 1; 12(5). P. 501. DOI: 10.3390/v12050501.

Information about the authors:

Morozenko Dmytro Volodymyrovych,

Doctor of Veterinary Sciences,
Professor at the Department of Veterinary Medicine and Pharmacy
National University of Pharmacy
53, Pushkinska ave., Kharkiv, 61002, Ukraine

Vashchuk Yevheniia Volodymyrivna,

Doctor of Veterinary Sciences,
Head of the Department of Veterinary Medicine and Pharmacy
National University of Pharmacy
53, Pushkinska ave., Kharkiv, 61002, Ukraine

Zakhariev Andriy Viktorovych,

Candidate of Veterinary Sciences,
Associate Professor at the Department of Veterinary Medicine
and Pharmacy
National University of Pharmacy
53, Pushkinska ave., Kharkiv, 61002, Ukraine