

ZMIANY PATOLOGICZNE W PĘCHERZU MOCZOWYM U PSÓW I KOTÓW ORAZ WPŁYW PRZEWLEKŁEJ CHOROBY NEREK (CKD) NA JEGO FUNKCJONOWANIE I STRUKTURĘ

34

Agnieszka Sikorska-Kopytówicz¹, Weronika Klucznik²

¹ Katedra Chorób Wewnętrznych z Kliniką Koni, Psów i Kotów Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu

² Studentka Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu

Środowisko biochemiczne i dysbioza pęcherza moczowego przy CKD

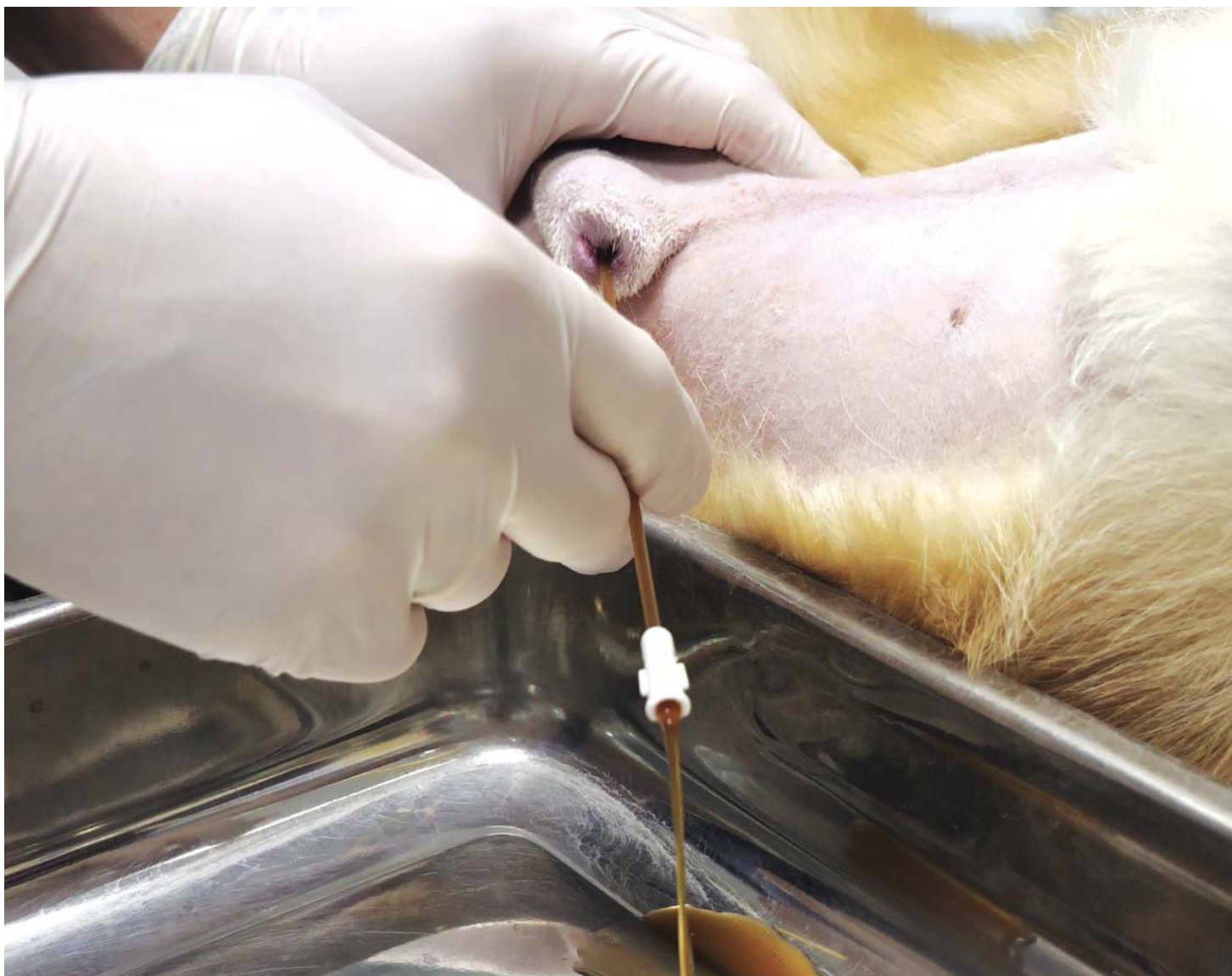
Bezobjawowe infekcje bakteryjne (przez stratę zagęszczenia moczu)

Wysokie zagęszczenie moczu, które w codziennej praktyce oceniamy poprzez optymalny ciężar właściwy (USG), to jedna z najbardziej pierwotnych i skutecznych barier nieswoistych układu moczowego. Wykazuje ono silne działanie bakteriostatyczne oraz bakteriobójcze wobec drobnoustrojów środowiskowych i jelitowych.

W przebiegu przewlekłej choroby nerek (CKD), na skutek postępującego włóknienia cewkowo-śródmiaższowego oraz dysfunkcji pętli Henlego i cewek zbiorczych, dochodzi do upośledzenia nerkowego mechanizmu przeciwprądowego. Konsekwencją tego procesu jest stan, gdzie nerki tracą zdolność do zagęszczania moczu, przez co z organizmu wydalaný jest płyn o niskiej osmolalności i niskim stężeniu mocznika. Taki rozcieńczony mocz traci swoje naturalne właściwości ochronne i staje się doskonałą pożywką dla bakterii. Zniesienie tej

chemicznej bariery obronnej otwiera drogę do szybkiej, wstępującej kolonizacji pęcherza moczowego (1, 26).

Zjawisko to bezpośrednio predysponuje pacjentów nefrologicznych do rozwoju tak zwanego bezobjawowego bakteriomoczu. Ze względu na jednoczesne obniżenie lokalnej odporności immunologicznej u zwierząt z przewlekłą mocznicą, obecność bakterii w pęcherzu moczowym rzadko manifestuje się klasycznymi objawami zapalnymi. Rzadko obserwuje się tutaj bolesne parcie na mocz (dysurię), wielomocz (polyurię) czy krwiomocz (he-



maturię). Brak wyraźnych sygnałów klinicznych powoduje, że infekcje te rozwijają się w sposób skryty i chroniczny, pozostając niewykrytymi podczas rutynowej obserwacji pacjenta przez właściciela.

Zaburzenia równowagi mikrobiologicznej pęcherza moczowego a kolonizacja patogenna

Dotychczas powszechnie sądzono, że moczu w pęcherzu zdrowego osobnika jest całkowicie sterylny. Nowoczesne techniki sekwencjonowania (NGS) oraz zaawansowane metody hodowli bakterii (EQUIC) dowiodły jednak istnienia unikalnego mikrobiomu pęcherza moczowego, czyli urobiomu, u psów i kotów. W warunkach zdrowia składa się on z komensalnych populacji bakterii, które nie wykazują potencjału chorobotwórczego. A wręcz przeciwnie – współtworzą one barierę biologiczną, konkurując o niszę ekologiczną i zasoby odżywcze z potencjalnymi uropatogenami (2, 3, 27).

Pathological changes in the urinary bladder of dogs and cats and the influence of chronic kidney disease (CKD) on its structure and function

Growing evidence indicates that CKD significantly impacts bladder structure and function through the action of uremic toxins, microbiological abnormalities, chronic inflammation, and neuromuscular changes. Loss of urine-concentrating capacity promotes the development of asymptomatic bacteriuria and profound dysbiosis of the urobiome, leading to bladder colonization by opportunistic uropathogens. Prolonged exposure of the urothelium to uremic toxins induces oxidative stress, damage to the epithelial barrier, and chronic mucosal inflammation. Biomechanical abnormalities include both bladder atony resulting from chronic overfilling and bladder wall fibrosis leading to loss of bladder compliance. These changes result in impaired urinary hydrodynamics, vesicoureteral reflux, and an increased risk of pyelonephritis, which may accelerate the progression of renal failure. Urinary biomarkers, particularly microRNAs transported by exosomes, remain a promising diagnostic avenue.

Keywords: chronic kidney disease, CKD, urinary bladder, dysbiosis, urinary microbiome, urothelium, fibrosis, urinary biomarkers, microRNA, dog, cat.

Zmienione środowisko biochemiczne w pęcherzu moczowym zwierząt z CKD drastycznie zaburza tę delikatną równo-

wagę biologiczną, prowadząc do głębokiej dysbiozy. Zmiana pH moczu, spadek stężenia naturalnych substancji przeciw-

bakteryjnych oraz ciągle obniżenie osmolalności eliminują wrażliwe, pożyteczne szczepy komensalne. Wolne receptory nabłonkowe oraz nadmiar łatwo dostępnych substancji odżywczych w rozcieńczonym moczu są natychmiast zasiedlane przez agresywne mikroorganizmy oportunistyczne (4, 20, 22).

Badania mikrobiologiczne wskazują, że w stanie dysbiozy urobiom zwierząt z CKD zostaje zdominowany przez patogeny Gram-ujemne, zwłaszcza z rodzaju *Escherichia-Shigella*. Te groźne uropatogeny posiadają szereg czynników wirulencji, takich jak fimbrie umożliwiające silną adhezję do komórek urotelium, a także właściwości alkalizujące mocz. Zastąpienie flory fizjologicznej populacją patogenną stanowi punkt zwrotny w patogenezie, przekształcając pęcherz moczowy z narządu chronionego biologicznie w stały rezerwuuar infekcji (5, 6).

Degeneracja śluzówki i mocznicowe uszkodzenie urotelium

Urotelium stanowi wyspecjalizowaną barierę ochronną oddzielającą mocz od tkanek ściany pęcherza. W przebiegu CKD dochodzi do przewlekłej ekspozycji komórek nabłonka na toksyny mocznicowe, takie jak siarczan indoksyłu, p-krezylosiarczan oraz inne produkty przemiany azotowej.

Badania eksperymentalne wskazują, że związki te indukują stres oksydacyjny, zwiększają produkcję reaktywnych form tlenu oraz aktywują szlaki prozapalne zależne od NF-κB. Konsekwencją jest uszkodzenie połączeń międzykomórkowych, zwiększona przepuszczalność bariery urotelialnej oraz rozwój przewlekłego zapalenia śluzówki pęcherza.

Długotrwałe oddziaływanie środowiska mocznicowego może prowadzić do degeneracji komórek powierzchniowych, zaburzeń regeneracji nabłonka oraz zmian morfologicznych przypominających przewlekłe zapalenie pęcherza.

Zaburzenia neuromięśniowe i biomechanika ściany pęcherza

Wiotkość pęcherza (atonii)

Wiotkość pęcherza moczowego, określana jako atonia lub neurogenna dysfunkcja mięśnia wypieracza, stanowi jedno z najpoważniejszych zaburzeń czynnościowych dolnego odcinka układu moczowego. Pęcherz moczowy w ujęciu mechanicznym jest narządem mięśniowo-elastycznym, którego prawidłowe funkcjonowanie zależy od integralności struktur nerwowych oraz sprawnego

aparatu kurczliwego ściany pęcherza, czyli mięśnia wypieracza (*musculus detrusor*) (21).

Do rozwoju atonii w przebiegu CKD dochodzi najczęściej na drodze mechanicznego, przewlekłego rozciągnięcia ścian narządu. Zwierzęta z niewydolnością nerek zmagają się z nasilonym wielomoczem (*polyuria*), produkując liczne ilości moczu w ciągu doby. Jeśli odruch oddawania moczu zostanie w jakikolwiek sposób opóźniony lub zakłócony – na przykład przez ból, osłabienie mięśniowe zwierzęcia, rzadsze spacerowanie, okresowe zablokowanie cewki moczowej przez osady mineralne – pęcherz ulega ekstremalnemu przepełnieniu.

Długotrwałe rozciąganie ściany pęcherza powyżej jej fizjologicznej pojemności krytycznej wywołuje poważne patologie w strukturze neuromięśniowej. Dochodzi do mechanicznego uszkodzenia ścisłych połączeń (*tight junctions*) pomiędzy miocytami gładkimi oraz do niedotlenienia tkanek wskutek ucisku na drobne naczynia krwionośne zaopatrujące ścianę pęcherza. W konsekwencji komórki mięśniowe tracą zdolność do synchronicznej depolaryzacji i generowania skutecznego skurczu opróżniającego. Pęcherz staje się wiotką, rozciągniętą strukturą, która przestaje reagować na sygnały z receptorów stretch. Klinicznie objawia się to zaleganiem ogromnych objętości moczu, który może bezwiednie kapać z cewki moczowej pod wpływem samego ciśnienia hydrostatycznego, co określamy jako nietrzymanie moczu z przepełnienia (*overflow incontinence*) (20).

Włóknienie i sztywność pęcherza

Alternatywną, lecz równie niebezpieczną ścieżką przebudowy biomechanicznej pęcherza moczowego u pacjentów z CKD jest jego włóknienie. Proces ten polega na stopniowym zaniku prawidłowej budowy tkankowej i zastępowaniu elastycznych miocytów oraz struktur sprężystych przez tkankę łączną włóknistą. Głównym powodem tych zmian jest przewlekły stan zapalny, wywołany opisaną wcześniej dysbiozą bakteryjną oraz drażniącym działaniem toksyn mocznicowych krążących w organizmie i wydalanych z moczem.

Pod wpływem ciągłej ekspozycji na mediatory prozapalne oraz komórki nacieku zapalnego, lokalne fibroblasty ulegają aktywacji i transformacji w miofibroblasty. Komórki te rozpoczynają niekontrolowaną, nadmierną syntezę skład-

ników macierzy zewnątrzkomórkowej, przede wszystkim kolagenu typu I i III. Odkładanie się sztywnych włókien kolagenowych w warstwie mięśniowej i podśluzowej drastycznie obniża podatność (*compliance*) pęcherza moczowego (18).

Konsekwencją tego procesu jest patologiczna sztywność pęcherza, co oznacza, że traci swoją podstawową funkcję rezerwuuarową. Sztywna ściana nie potrafi się rozszerzać podczas napełniania, przez co nawet niewielka objętość moczu wywołuje gwałtowny wzrost ciśnienia wewnątrzpęcherzowego. Pacjent z włóknieniem pęcherza cierpi na permanentny ból i parcie na mocz, jednak podczas prób mikcji jest w stanie wydalnić jedynie mikroskopijne ilości płynu.

Hydrodynamika układu i zagrożenia występujące podczas CKD

Refluks pęcherzowo-moczowodowy

W warunkach fizjologicznych mocz przepływa przez układ jednokierunkowo. Dzieje się tak dzięki mechanicznemu ujęściu moczowodów, które przebiegają przez ścianę pęcherza pod kątem. Podczas napełniania narządu ten śródcieniny odcinek jest naturalnie zaciskany przez rosnące ciśnienie, co skutecznie zapobiega cofaniu się płynu w stronę nerek.

Zaburzenia neuromięśniowe i strukturalne – zarówno atonia, jak i sztywność ściany pęcherza – bezpowrotnie niszczą ten mechanizm obronny. Przy atonii permanentnie przepełniony pęcherz stale rozciąga i deformuje ujścia moczowodowe. Z kolei przy sztywności ściany, każdy kolejny napływ moczu generuje gwałtowne, patologiczne skoki ciśnienia wewnątrzpęcherzowego. W obu sytuacjach dochodzi do przełamania bariery zastawkowej i rozwoju refluksu pęcherzowo-moczowodowego. Mocz pod wysokim ciśnieniem zostaje wtłoczony z powrotem do moczowodów, wywołując ich poszerzenie. Ciśnienie hydrostatyczne przenosi się bezpośrednio wyżej, na miedniczki nerkowe, indukując mechaniczne uszkodzenia i przyspieszając destrukcję czynnego miąższu nerek.

Odmiedniczkowe zapalenie nerek

Krytycznym i niezwykle niebezpiecznym powikłaniem zaburzonej hydrodynamiki jest wstępujące, bakteryjne odmiedniczkowe zapalenie nerek (*pyelonephritis*). Stanowi ono bezpośrednie następstwo nałożenia się na siebie dwóch czynników: zaawansowanej dysbiozy pęcherza (m.in. przez szczepy *Escherichia-Shigella*) oraz mechanicznego refluksu moczu.

Cofająca się fala zakażonego moczu transportuje patogeny przez moczowody wprost do miedniczek nerkowych i kanalików zbiorczych, gdzie znajdują one idealne warunki do namnażania. Wywołuje to silną, destrukcyjną reakcję zapalną organizmu, objawiającą się naciekami komórek żernych oraz uwalnianiem cytokin prozapalnych, w tym transformującego czynnika wzrostu beta 1 (TGF- β 1).

Dla pacjenta z już istniejącą przewlekłą chorobą nerek jest to stan bezpośredniego zagrożenia życia. Infekcja niszczy pozostałe, sprawne jeszcze nefrony, nasilając stwardnienie kłębuszków i włóknienie tkanki śródmiąższowej. W ujęciu klinicznym wprowadza to zwierzę w fazę „acute-on-chronic”, czyli ostre zaostrzenie przewlekłej niewydolności. Charakteryzuje się ona gwałtownym skokiem stężeń mocznika i kreatyniny w surowicy, silną bolesnością nerek przy palpacji, gorączką oraz nagłym załamaniem stanu ogólnego. Bez agresywnej, natychmiastowej terapii weterynaryjnej stan ten nieuchronnie prowadzi do śmierci pacjenta (17).

Biomarkery moczowe jako narzędzie diagnostyczne

W ostatnich latach znaczące zainteresowanie wzbudzają biomarkery obecne w moczu, umożliwiające ocenę stanu pęcherza oraz nerek w sposób nieinwazyjny. Szczególną uwagę zwraca się na mikroRNA transportowane przez egzozomy. Są to niewielkie cząsteczki RNA regulujące ekspresję genów związanych z procesami zapalnymi, włóknieniem oraz odpowiedzią immunologiczną.

Zmiany w ekspresji określonych mikroRNA mogą stanowić wczesny wskaźnik uszkodzenia urotelium, aktywności procesów zapalnych oraz progresji zmian włóknistych. W weterynarii biomarkery te pozostają obecnie głównie przedmiotem badań eksperymentalnych, jednak ich potencjał diagnostyczny jest obiecujący (14, 15).

Przewlekłe zapalenie i proces nowotworzenia

Przewlekły stan zapalny jest uznawany za jeden z kluczowych czynników promujących karcynogenezę. Utrzymująca się aktywacja mediatorów zapalnych prowadzi do zwiększonej proliferacji komórek, zaburzeń mechanizmów naprawy DNA oraz wzrostu stresu oksydacyjnego.

W środowisku mocznicowym może dochodzić do nasilenia procesów mutagennych, które potencjalnie zwiększają ryzyko transformacji nowotworowej komórek nabłonka dróg moczowych. Choć bezpośredni związek pomiędzy CKD a nowotworami pęcherza u zwierząt wymaga dalszych badań, przewlekłe zapalenie uznawane jest za istotny czynnik ryzyka (19, 25).

Dodatkowo cytokiny prozapalne oraz czynniki wzrostowe mogą promować angiogenezę, inwazję tkanek i rozwój potencjału przerzutowego komórek nowotworowych.

Znaczenie kliniczne w praktyce weterynaryjnej

U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek ocena układu moczowego nie powinna ograniczać się wyłącznie do monitorowania funkcji nerek. Istotne znaczenie ma również ocena pęcherza moczowego pod kątem zalegania moczu, zmian zapalnych, zaburzeń mikcji oraz infekcji bakteryjnych (9, 10, 11).

Wczesne wykrywanie zmian w obrębie dolnych dróg moczowych może przyczynić się do ograniczenia dalszego uszkodzenia nerek oraz poprawy jakości życia zwierząt. Badania ultrasonograficzne, analiza osadu moczu, posiew bakteriologiczny oraz rozwijające się metody molekularne mogą stanowić cenne narzędzia diagnostyczne (7, 8, 16).

Wnioski

Przewlekła choroba nerek wywiera wielokierunkowy wpływ na pęcherz moczowy poprzez działanie toksyn mocznicowych, przewlekłego stanu zapalnego oraz zaburzeń neurohormonalnych. Konsekwencją są zmiany degeneracyjne urotelium, włóknienie ściany pęcherza, zaburzenia opróżniania, zwiększone ryzyko refluku i infekcji oraz potencjalne nasilenie procesów nowotworowych. Zrozumienie tych mechanizmów może przyczynić się do bardziej kompleksowego podejścia diagnostycznego i terapeutycznego u psów i kotów cierpiących na przewlekłą chorobę nerek. Przewlekły stan zapalny oraz stres oksydacyjny mogą również sprzyjać procesom nowotworzenia i zwiększać potencjał przerzutowy komórek nabłonkowych. Lepsze poznanie zależności pomiędzy CKD a patologią pęcherza moczowego może przyczynić się do opracowania skuteczniejszych metod diagnostycznych i terapeutycznych w medycynie weterynaryjnej. ●

Piśmiennictwo

- Polzin D. J.: Chronic kidney disease in small animals. „Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.”, 2011, 41 (1), 15–30.
- Bartges J. W.: Chronic kidney disease in dogs and cats. „Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.”, 2012, 42 (4), 669–692.
- Brown S. A., Elliott J., Francey T., Polzin D. J., Vaden S. L.: Consensus recommendations for standard therapy of glomerular disease in dogs. „J. Vet. Intern. Med.”, 2013, 27 (Suppl. 1), S43.
- International Renal Interest Society (IRIS): IRIS Staging of Chronic Kidney Disease. 2023.
- Syme H. M.: Chronic kidney disease in the cat. „Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.”, 2024, 54 (1), 1–22.
- Vanholder R., Glorieux G.: The intestine and the kidneys: a bad marriage can be hazardous. „Clin. Kidney J.”, 2015, 8 (2), 168–179.
- Lekawanvijit S., Kompa A. R., Wang B. H., Kelly D. J., Krum H.: Cardiorenal syndrome: the emerging role of protein-bound uremic toxins. „Circ. Res.”, 2012, 111 (1), 1470–1483.
- Vaziri N. D.: CKD impairs barrier function and alters microbial flora of the intestine: a major link to inflammation and uremic toxicity. „Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.”, 2012, 21 (6), 587–592.
- Anders H. J., Andersen K., Stecher B.: The intestinal microbiota, a leaky gut, and abnormal immunity in kidney disease. „Kidney Int.”, 2013, 83 (6), 1010–1016.
- Liu Y.: Cellular and molecular mechanisms of renal fibrosis. „Nat. Rev. Nephrol.”, 2011, 7 (12), 684–696.
- Eddy A. A.: Overview of the cellular and molecular basis of kidney fibrosis. „Kidney Int.” (Suppl.), 2014, 4 (1), 2–8.
- Duffield J. S.: Cellular and molecular mechanisms in kidney fibrosis. „J. Clin. Invest.”, 2014, 124 (6), 2299–2306.
- Yoshimura N., Chancellor M. B.: Neurophysiology of lower urinary tract function and dysfunction. „Rev. Urol.”, 2003, 5 (Suppl. 8), S10.
- Birder L. A., Andersson K. E.: Urothelial signaling. „Physiol. Rev.”, 2013, 93 (2), 653–680.
- Birder L. A.: Pathophysiology of interstitial cystitis. „Int. J. Urol.”, 2019, 26 (Suppl. 1), 12–15.
- Bultitude M., Rees J.: Management of urinary tract infection in patients with chronic urinary retention. „BMJ”, 2012, 344, 15.
- Tuttle K. R., Alicic R. Z., Duru O. K. et al.: Clinical characteristics of and risk factors for chronic kidney disease among adults and children: an analysis of the CURE-CKD registry. „JAMA Network Open”, 2019, 2 (12), e1918169.
- Kölling M., Kaucsar T., Schauerte C. et al.: Therapeutic miR-21 silencing ameliorates kidney disease in mouse models of Alport syndrome and diabetic nephropathy. „J. Clin. Invest.”, 2017, 127 (11), 3863–3877.
- Lv L. L., Cao Y. H., Ni H. F. et al.: MicroRNA-mediated regulation of renal fibrosis and chronic kidney disease. „Clin. Sci.”, 2018, 132 (20), 2215–2230.
- Raposo G., Stoorvogel W.: Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles and friends. „J. Cell Biol.”, 2013, 200 (4), 373–383.
- Grivennikov S. I., Greten F. R., Karin M.: Immunity, inflammation, and cancer. „Cell”, 2010, 140 (6), 883–899.
- Mantovani A., Allavena P., Sica A., Balkwill F.: Cancer-related inflammation. „Nature”, 2008, 454 (7203), 436–444.
- Coussens L. M., Werb Z.: Inflammation and cancer. „Nature”, 2002, 420 (6917), 860–867.
- Knapp D. W., Ramos-Vara J. A., Moore G. E., Dhawan D., Bonney P. L., Young K. E.: Urinary bladder cancer in dogs, a naturally occurring model for cancer biology and drug development. „ILAR J.”, 2014, 55 (1), 100–118.
- Meuten D. J.: Tumors in Domestic Animals. 5th ed. Ames, Wiley-Blackwell, 2017.
- Ettinger S. J., Feldman E. C., Côté E.: Textbook of Veterinary Internal Medicine. 9th ed. Elsevier, St. Louis 2024.
- Chew D. J., DiBartola S. P., Schenck P. A.: Canine and Feline Nephrology and Urology. 3rd ed. Elsevier, St. Louis 2024.

Agnieszka Sikorska-Kopyłowicz,

e-mail: agnieszka.sikorska-kopylowicz@upwr.edu.pl