

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych Zwierząt
Akademii Rolniczej w Lublinie, ul. Głęboka 30, 20-612 Lublin
e-mail: abram0@poczta.onet.pl

BEATA ABRAMOWICZ

Zaburzenia funkcji nerek i wątroby w przebiegu babeszjozy psów

Kidney and liver disturbances in the course of babesiosis in dogs

Streszczenie. Badania przeprowadzono na grupie 82 psów chorych na babeszjozę i 20 psach zdrowych (grupa kontrolna). Oznaczono ALT, bilirubinę, mocznik, kreatyninę w surowicy oraz Hgb, ciężar właściwy i pH w moczu. Stwierdzono różnego stopnia uszkodzenie i rozwój niewydolności nerek u około 40% chorych zwierząt oraz znaczne podwyższenie wskaźników wątrobowych. W większości przypadków wystąpiła mocznica (75%), hiperbilirubinemia (94%) i hemoglobinuria.

Słowa kluczowe: nerki, wątroba, babeszjoza, psy

WSTĘP

Babeszjoza psów jest chorobą wywołaną przez pierwotniaka wewnątrzkomórkowego, lokalizującego się wewnątrz erytrocytów i doprowadzającego do ich destrukcji. W przebiegu tej choroby spotyka się zróżnicowany obraz kliniczny. Oprócz gorączki, zaburzeń pokarmowych, hemoglobinurii i niedokrwistości, dość często można zaobserwować objawy i zmiany wskazujące na uszkodzenie nerek i wątroby.

Z dostępnego piśmiennictwa wynika, że różny stopień zaburzeń ze strony nerek w postaci zmian w moczu, podwyższenia poziomu mocznika i kreatyniny w surowicy oraz zaburzeń gospodarki elektrolitowej występuje u większości psów z zaawansowaną babeszjozą [Jacobson i Clark 1994, Gundlach i in. 1995, Bordeau i Gualfi 1998, Kotowski 2002]. U pewnego odsetka zwierząt można spotkać nawet oligurię lub anurię, a w ponad połowie przypadków zauważalna jest proteinuria i enzymuria oraz często spada lub wzrasta ciężar właściwy moczu [Lobetti i in. 1996, Bordeau i Gualfi 1998, Marczak i Jurka 2000, Chandoga i in. 2001, Milczak 2003]. Natomiast w osadzie moczu spotyka

się wałeczki ziarniste i komórki nabłonkowe, a czasem kryształki bilirubiny [Lobetti i Jacobson 2001, Lobetti i in. 1996].

Za zmiany te ma być w znacznym stopniu odpowiedzialne duże stężenie wolnej hemoglobiny w osoczu w następstwie hemolizy erytrocytów [Jabłońska-Skwiecińska i in. 1982, Bordeau i Gualfi 1998]. Przy masywnej hemolizie wewnątrznaczyniowej uwolniona w nadmiarze hemoglobina tylko do pewnego stopnia może być wiązana przez haptoglobinę surowicy i metabolizowana w wątrobie. Reszta jest przesączana przez kłębuszki nerkowe, a następnie w części resorbowana i katabolizowana w proksymalnych kanalikach nerkowych lub wydalana z moczem, co zmienia jego barwę od krwistej do brunatnej [Hughes-Jones i Wickramasinghe 2000]. Nefrotoksyczne oddziaływanie wolnej hemoglobiny jest obecnie kontrowersyjne [Jacobson i Clark 1994, Milczak 2003]. Nie potwierdzają jej istotnej roli szczegółowe badania doświadczalne i histopatologiczne [Lalick 1947, Kotomski 2002].

W uszkodzeniu nerek ma zapewne udział hipoksja, spowodowana m.in. utratą dużej ilości krwinek czerwonych. Wiadomo, że znaczne niedotlenienie powoduje zaburzenia w czynności kłębków nerkowych i spadek wielkości filtracji kłębków [Lobetti i in. 1996]. Niedotlenienie może wynikać nie tylko z utraty erytrocytów, ale także z cytoadherencji i wzrostu w surowicy karboksyhemoglobiny [Irwin i Hutchinson 1991, Milczak 2003], co jest następstwem dużej ilości endogenego tlenu węgla powstałego podczas procesu przemiany hemu do biliwerdiny, przy udziale oksygenazy hemowej [Taylor i in. 1991, Milczak 2003]. Wykazano, że u psów chorych na babeszjozę występuje osłabienie zdolności utlenowanej hemoglobiny do oddawania tlenu na poziomie tkankowym, na co wskazują zmiany w krzywej dysocjacji hemoglobina – tlen [Taylor i in. 1993, Bordeau i Gualfi 1998].

Wpływ na rozwój niedotlenienia i ograniczenie filtracji kłębkowej ma także (często spotykany w ostrej babeszjozie) spadek ciśnienia tętniczego [Wright i Goodger 1979, Freeman i in. 1994, Jacobson i in. 2000, Lobetti i Jacobson 2001,]. Jest on w dużym stopniu następstwem odwodnienia spowodowanego podwyższoną ciepłotą wewnętrzną ciała, wymiotami oraz biegunką, które często występują w babeszjozie psów [Mylonakis 1976, Gundlach i in. 1995, Marczak i Jurka 2000]. Stan taki może doprowadzić do ostrej niewydolności przednerkowej. Ważną rolę w rozwoju hipotensji ma odgrywać tlenek azotu (NO) [Ganong 1994], który wpływa na ciśnienie krwi poprzez swoje syntazy. Zbyt wysoki poziom tlenu azotu doprowadza do rozkurczu naczyń i gwałtownego spadku ciśnienia krwi, w wyniku czego dochodzi do wstrząsu [Milczak 2003]. W patogenezie choroby wywołanej przez *Babesia canis* rola tlenu azotu i jego metabolitów jest istotna. Badając psy chore na babeszjozę wywołaną przez *Babesia canis rossi*, wykazano podwyższony poziom reaktywnych metabolitów azotu (RNIs) w surowicy [Jacobson i in. 2002]. Ciekawe, że u psów zdrowych na terenach enzootycznych tej choroby wartość RNIs w surowicy była także podwyższona.

Natomiast Bourdeau i Guelfi [1998] w swoim przeglądowym artykule sugerują udział mechanizmów immunologicznych w patogenezie zmian narządowych u psów z babeszjozą. Obecnie uważa się, że powstające w przebiegu choroby kompleksy immunologiczne w różnych narządach, także w nerkach, mogą doprowadzać do ich uszkodzenia [Bobade i Oduye 1986, Gundlach i in. 1995, Bordeau i Gualfi 1998, Van Velthuysen i Florquin 2000, Kotomski 2002].

Dość częste są również zmiany świadczące o uszkodzeniu wątroby. U większości psów chorych na babeszjozę zauważalny jest wzrost aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny, czasem obniżenie stężenia białka, a w części przypadków także powiększenie wątroby [Mylonakis 1976, Marczak i Jurka 2000, Chandoga i in. 2001]. W miąższu wątroby występują różne zmiany morfologiczne – od przekrwienia, łagodnej wakuolizacji hepatocytów i poszerzenia naczyń zatokowych do martwicy śródplotowej [Irwin i Hutchinson 1991, Jacobson i Clark 1994, Milczak 2003]. Procesy te spowodowane są różnymi czynnikami, ale istotną rolę ma odgrywać niedotlenienie [Reyers i in. 1998]. W wyniku destrukcji erytrocytów zostaje uwolniona duża ilość hemoglobiny, która jest przekształcana w komórkach układu siateczkowo-śródbłonkowego wątroby do bilirubiny. Nieuszkodzone komórki wątroby wychwytyją tylko niewielką ilość tego barwnika występującego we krwi, który następnie jest wiązany z białkami krwi i wydalany z żółcią. Pozostała część po przekroczeniu progu nerkowego przechodzi do moczu. Natomiast nadmiar krążącej bilirubiny we krwi objawia się zażółceniem błon śluzowych i niepigmentowanej skóry.

BADANIA WŁASNE

W badaniach przeprowadzonych na grupie 82 psów chorych na babeszjozę zaobserwowano zmiany we wskaźnikach biochemicznych (tab. 1 i 2), obserwowane także przez innych autorów. Badania te były kontynuacją wcześniejszych obserwacji [Abramowicz 2006]. Wykorzystano tu tę samą metodykę badań laboratoryjnych i podobne były cechy zwierząt. W prezentacji wyników (tab. 2) użyto formy tzw. własnych norm oszacowanych, wyliczonych z danych własnej grupy kontrolnej ($X \pm 2SD$). Rutynowe badanie moczu wykonano u 52 zwierząt, ze względu na trudności w jego pobieraniu. Stężenie wolnej hemoglobiny w moczu oznaczono u 20 chorych psów z intensywnym czerwono-brunatnym zabarwieniem moczu.

W większości badanych przypadków babeszjozy stwierdzono zmiany świadczące o różnego stopnia uszkodzeniu nerek i wątroby. Jak wiadomo, obydwie narządy są wyjątkowo wrażliwe na działanie wszelkiego rodzaju toksyn i łączy się to z ich funkcją eliminacji substancji zbędnych i szkodliwych, zarówno endogennych, jak i egzogennych. Mają one wielokrotnie większy kontakt ze składnikami krwi i szkodliwymi produktami niż większość innych narządów. W przypadku nerek stężenie niektórych toksyn w zagęszczonym moczu może być nawet trzystukrotnie większe niż w osoczu, co łatwo doprowadza do zmian w kanalikach nerek [Van Velthuysen i Florquin 2000]. O różnego stopnia uszkodzeniu i rozwoju niewydolności nerek świadczą uzyskane wyniki (tab. 1), zbliżone do danych z piśmiennictwa [Lobetti i in. 1996, Bordeau, Gualfi 1998, Lobetti i Jacobson 2001].

W badaniach własnych zaobserwowano zmiany patologiczne zarówno w moczu, jak również we wskaźnikach laboratoryjnych. Na podstawie wywiadu i badania klinicznego stwierdzono intensywne zabarwienie moczu u 28% badanych zwierząt, u części psów wystąpiła diureza, a w 4 przypadkach zauważono bezmocz. Ciężar właściwy i pH moczu mieściły się w dolnych granicach ogólnie przyjętych i własnych norm fizjologicznych (tab. 1 i 2). U wszystkich badanych psów było obecne w moczu białko – od ilości śladowych od dużego białkomoczu (++++) oraz stwierdzono wysokie stężenie hemoglobiny.

Podobne wyniki zaobserwowali również inni autorzy [Mylonakis 1976, Lobetti i in. 1996, Bordeau i Gualfi 1998, Lobetti i Jacobson 2001]. Analizując wskaźniki laboratoryjne, zaobserwowano wzrost w surowicy stężenia mocznika i kreatyniny. Podobne zmiany stwierdzili Lobetti i Jacobson [2001], chociaż wzrost kreatyniny nie był statystycznie istotny. Wzrost stężenia mocznika może być nawet dwu- lub trzykrotny, na co mają prawdopodobnie wpływ czynniki pozanerkowe [Medaille i in. 2004]. Mniejszy wzrost stężenia kreatyniny może z kolei wynikać z dużej zawartości w surowicy hemoglobiny i bilirubiny, które częściowo modyfikują proces chemicznego jej oznaczenia. O częstym, choć nierównomiernym wzroście obu wskaźników świadczą także wyniki innych autorów, szczególnie w przypadkach choroby o ciężkim przebiegu [Gundlach i in. 1995, Bordeau i Gualfi 1998].

Tabela 1. Wartości badanych wskaźników laboratoryjnych w surowicy i moczu u psów zdrowych (n = 20), wszystkich psów chorych (n = 82) i chorych z zaawansowaną hemoglobinurią (n = 20)

Table 1. Values of laboratory indexes investigated in serum and urine of healthy dogs (n = 20) and all dogs with babesiosis (n = 82) and dogs with advanced haemoglobinuria (n = 20)

Badany wskaźnik Investigated index	Psy zdrowe Healthy dogs	Psy chore Sick dogs	Psy chore z zaawansowaną hemoglobinurią Dogs with advanced haemoglobinuria
	Średnia SD Average	Średnia SD Average	Średnia SD Average
ALT, U/l	35,40 ±5,65	73,30 ±68,15	54,23 ±36,09
Bilirubina/Bilirubin, mg/dl	0,16 ±0,03	4,04 ±9,01	0,99 ±1,42
Mocznik/Urea, mg/dl	33,25 ±7,60	115,81 ± 89,81	96,27 ±79,42
Kreatynina/Creatinine, mg/dl	1,05 ±0,16	1,80 ±1,34	1,41 ±1,02
Hgb moczu/Urine Hgb, mg/dl	0,00 ±0,00	–	164,43 ±218,57
Ciężar właściwy moczu Urine specific weight	1,028 ±0,01	1,019 ± 0,006	1,019 ±0,01
Ph moczu/Urine Ph	6,35 ±0,25	6,21 ±0,51	6,36 ±0,59

W grupie zwierząt z zaawansowaną hemoglobinurią (tab. 1) wystąpił mniejszy wzrost stężenia mocznika niż w całej grupie psów chorych. Natomiast ciężar właściwy moczu mieścił się w dolnych granicach ogólnie przyjętych i własnych norm fizjologicznych. Zmiany te sugerują, że przesączenie hemoglobiny nie jest główną przyczyną zaburzeń funkcji nerek. Zaburzenia te pogłębiają się przy dłuższym trwaniu choroby, o czym świadczą większe zmiany we wskaźnikach laboratoryjnych.

W badaniach własnych zaobserwowano zażółcenie błon śluzowych i skóry u części chorych psów. Podobnie jak w pracach innych autorów [Gundlach i in. 1995, Bordeau i Gualfi 1998, Marczak i Jurka 2000, Milczak 2003], stwierdzono wzrost stężenia bilirubiny, a także aktywności aminotransferazy alaninowej (tab. 1). Średnie stężenie bilirubi-

ny we krwi było ponaddwudziestokrotnie wyższe niż u zdrowych psów, a w ponad 84% przypadków wzrost tego wskaźnika odnotowano jako duży. Hiperbilirubinemia powyżej 7 mg/dl wskazuje z dużym prawdopodobieństwem na uszkodzenie miąższu wątroby [Jacobson i Clark 1994, Milczak 2003]. Zawyżenie wyników może być spowodowane dużą ilością hemoglobiny w surowicy z powodu nadmiernej hemolizy, jednakże nie zaobserwowano jakiegokolwiek korelacji między stężeniem bilirubiny i hemoglobiny w surowicy krwi. Wynikiem tak dużej bilirubinemii u chorych psów była bilirubinuria i urobilinogenuria, zaobserwowana także przez innych autorów [Gundlach i in. 1995, Bordeau i Gualfi 1998, Chandoga i in. 2001].

Tabela 2. Częstotliwość i stopień nasilenia zmian we wskaźnikach laboratoryjnych w surowicy i moczu u psów chorych (n = 82)

Table 2. Frequency and changes in intensification degree in laboratory indexes in serum and urine in dogs with babesiosis (n = 82)

Badany wskaźnik Investigated index	Własne normy oszacowane Own assessed norms	W granicach norm oszacowanych (%) Within assessed norms	Umiarkowany (%) [*]		Duży (%) ^{**}	
			Moderate [*]		Big ^{**}	
			spadek decrease	wzrost increase	spadek decrease	wzrost increase
ALT, U/l	24,10–46,70	30,49	6,10	15,85	–	47,56
Bilirubina Bilirubin, mg/dl	0,10–0,22	6,10	–	9,76	–	84,15
Mocznik Urea, mg/dl	18,05–48,45	24,39	–	12,19	–	63,41
Kreatynina Creatinine, mg/dl	0,73–1,37	58,54	–	10,97	–	30,49
Hgb moczu Urine Hgb, mg/dl	0	0	–	–	–	100
Ciężar właściwy moczu Urine specific weight	1,018–1,038	53,85	46,15	–	–	–
Ph moczu Urine Ph	5,85–6,85	82,69	9,62	–	–	7,69

*Do wartości \pm 2SD własnych norm oszacowanych/to values of \pm 2SD of own assessed norms.

**Ponad wartości \pm 2SD własnych norm oszacowanych/over values of \pm 2SD of own assessed norms.

Natomiast wzrost średniej aktywności transaminazy alaninowej nieznacznie przekraczał górne granice ogólnie przyjętych i własnych norm fizjologicznych. Jednakże u psów dłużej chorujących aktywność tego enzymu była kilkakrotnie wyższa aniżeli u psów zdrowych. Podobne spostrzeżenia opisali inni autorzy [Irwin i Hutchinson 1991, Bordeau i Gualfi 1998, Chandoga i in. 2001]. Potwierdza to w jakimś stopniu tezę, że uszkodzenie narządów w przebiegu babeszjozy jest m.in. następstwem odkładania w nich

kompleksów antygen – przeciwciała [Gundlach i in. 1995]. Zastanawia mały wzrost aktywności transaminazy alaninowej u chorych psów z zaawansowaną hemoglobinurią, której powinno towarzyszyć ogólne niedotlenienie, łatwo doprowadzające do zwyrodnienia i martwicy hepatocytów. Być może, że stopień zmian w wątrobie zależy od tempa narastania objawów hemoglobinurii i niedokrwistości. Prawdopodobnie przy powolnym ich rozwoju pojawia się zdolność hepatocytów do bardziej wydajnego wiązania tlenu. Potwierdzają to obserwacje o niewspółmiernie słabo wyrażonych objawach klinicznych w chronicznym przebiegu niedokrwistości, nawet znacznie zaawansowanych [Ettinger i Feldman 2000].

Powstałe wskutek różnych przyczyn uszkodzenie narządów wewnętrznych jest z reguły odwracalne. Niekiedy jednak po wyzdrowieniu spotyka się skutki przebytej choroby w postaci trwałych zmian w nerkach i wątrobie [Lobetti i Jacobson 2001, Kotomski 2002].

WNIOSKI

W przebiegu babeszjozy psów powszechnie występującą zmianą jest uszkodzenie w różnym stopniu nerek, a w części przypadków również ich niewydolność. Z zaburzeniami ze strony nerek koreluje wzrost aktywności transaminazy alaninowej i stężenia bilirubiny, co wskazuje także na uszkodzenie wątroby.

PIŚMIENNICTWO

- Abramowicz B. 2006. Udział hemolizy w rozwoju zaburzeń funkcji nerek i wątroby u psów z babeszjozą. Rozprawa dokt., AR Lublin.
- Bobade P.A., Oduye O.O. 1986. Antibody titres in naturally occurring *Babesia canis* infections in dogs. Rev. Elev. Med. Vet. Pays. Trop. 39, 185–188.
- Bordeau P., Gualfi J.F.; 1998. Babeszjoza psów. Mag. Wet. 1, 35–47.
- Chandoga P., Baranová D., Goldová M., Kozák M., Pálenik L., Skalka J.Jr. 2001. *Babesia canis* (apicomplexa: piroplasmida), in a siberian husky – a case report. Folia Vet. 45(1), 47–50.
- Ettinger S.J., Feldman E.C.; 2000. Textbook of Veterinary Internal Medicine Diseases of the Dog and Cat. 5th ed., Saunders Comp. Philadelphia.
- Freeman M.J., Kirby B.M., Panciera D.L., Henik R.A., Rosin E., Sullivan L.J. 1994. Hypotensive shock syndrome associated with acute *Babesia canis* infection in a dog. J. Am. Vet. Med. Assoc. 204(1), 94–96.
- Ganong W.F. 1994. Fizjologia. Wyd. PZWL, Warszawa.
- Gundlach J.L., Sadzikowski A.B., Tomczuk K. 1995. Babeszjoza psów. Medycyna Wet. 51(10), 584–588.
- Hughes-Jones N.C., Wickramasinghe S.N. 2000. Hematologia. Wyd. Urban & Partner, Wrocław, 41–49.
- Irwin P.J., Hutchinson G.W. 1991. Clinical and pathological findings of *Babesia* infected dogs. Aust. Vet. J. 68, 204–209.
- Jabłońska-Skwiecińska E., Żupańska B. 1982. Podział, rozpoznanie i różnicowanie niedokrwistości hemolitycznych [w:] Ławkowicz W., Krzemińska-Ławkowiczowa I. (red.). Kliniczna diagnostyka różnicowa w hematologii. PZWL, Warszawa, 93–99.

- Jacobson L.S., Clark I.A. 1994. The pathophysiology of canine babesiosis: new approaches to an old puzzle. *J. S. Afr. Vet. Assoc.* 65(3), 134–145.
- Jacobson L.S., Lobetti R.G., Becker P., Reyers F., Vaughan-Scott T. 2002. Nitric oxide metabolites in naturally occurring canine babesiosis. *Vet. Parasitol.* 104(1), 27–41.
- Jacobson L.S., Lobetti R.G., Vaughan-Scott T. 2000. Blood pressure changes in dogs with babesiosis. *J. S. Afr. Vet. Assoc.* 71(1), 14–20.
- Kotomski G. 2002. Babeszjoza psów. *Mag. Wet.* 11(70), 5–9.
- Lalick J.J. 1947. The influence of injections homologous hemoglobin on the kidneys of normal and dehydrated animals. *J. Exper. Med.* 86, 153–159.
- Lobetti R.G., Jacobson L.S. 2001. Renal involvement in dog with babesiosis. *J. S. Afr. Vet. Assoc.* 72(1), 23–28.
- Lobetti R.G., Reyers F., Nesbit J.W. 1996. The comparative role of haemoglobinaemia and hypoxia in the development of canine babesial nephropathy. *J. S. Afr. Vet. Assoc.* 67(4), 188–198.
- Marczak B., Jurka P. 2000. Babeszjoza psów – ciągle poważne wyzwanie dla lekarza weterynarii. *Mag. Wet.* (3) 74–76.
- Medaille C., Trumel C., Concordet D., Vergez F., Braun J.P. 2004. Comparison of plasma/serum urea and creatinine concentrations in the dog: a 5-year retrospective study in a commercial veterinary clinical pathology laboratory. *J. Vet. Med. A Physiol. Pathol. Clin. Med.* 51(3), 119–123.
- Milczak A. 2003. Zaburzenia układu hemostazy w przebiegu babeszjozy psów. Rozprawa dokt., AR Lublin.
- Mylonakis E. 1976. When to suspect and how to monitor babesiosis. *Am. Fam. Physic.* 63, 1969–1974.
- Reyers F., Leisewitz A., Lobetti R.G., Milner R.J., Jacobson L.S., van Zyl M. 1998. Canine babesiosis in South Africa: more than one disease. Does this serve as a model for falciparum malaria? *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 92(4), 503–511.
- Taylor J.H., Guthrie A.J., Leisewitz A. 1991. The effect of endogenously produced carbon monoxide on the oxygen status of infected with *Babesia canis*. *J. S. Afr. Assoc.* 62(4), 153–155.
- Taylor J.H., Guthrie A.J., van der Walt J.G., Leisewitz A. 1993. The effect of *Babesia canis* induced haemolysis on the canine haemoglobin oxygen dissociation curve. *J. S. Afr. Vet. Assoc.* 64(4), 141–143.
- Van Velthuysen M.L.F., Florquin S. 2000. Glomerulopathy associated with parasitic infections. *Clin. Microbiol. Rev.* 13 (1), 55.
- Wright I.G., Goodger B.V. 1979. Acute *Babesia bovis* infections: renal involvement in hypotensive syndrome. *Z. Parasitenkd.* 59(2), 115–119.

Summary. The study was carried out on 82 dogs with babesiosis and 20 healthy dogs (control group). The following elements were determined: ALT, bilirubin, urea and creatinine in serum, and Hgb, specific weight and pH in urine. In about 40% of sick animals, kidney damages of different levels and kidney failure development were found as well as a considerable increase of liver indexes. In the majority of cases uraemia (75%), hyperbilirubinaemia (94%) and hemoglobinuria occurred.

Key words: kidney, liver, babesiosis, dogs