DIAGN. LAB. 1969, T. V, NR 1—2

M. J. RATNER, W. W. SIEROW, J. D. ŁABANOW, B. O. OWIEZOW

ZNACZENIE BADANIA CZYNNOŚCI KANALIKÓW NERKOWYCH W ROZPOZNAWANIU CHARAKTERU ICH USZKODZEŃ W PRZEBIEGU KŁĘBKOWEGO ZAPALENIA NEREK *)

Z Instytutu Pediatrii Akademii Nauk Medycznych ZSRR
Dyrektor: prof. *M. J. Studniski*
i z Katedry Anatomii Patologicznej I Moskiewskiego Instytutu Medycznego
Kierownik: czł. rzecz. ANM ZSRR prof. *A. J. Strukow*

Autorzy badali wzajemną korelację zmian morfologicznych zachodzących w komórkach kanalików nerkowych (zmiany zwyrodnieniowe, zanikowe — złuszczanie się rąbka szczoteczkowatego) z zaburzeniami czynnościowymi, takimi jak: wchłanianie zwrotne glukozy, produkcja amoniaku, wydalanie jonu wodorowego w przebiegu różnych postaci kłębkowego zapalenia nerek oraz odmiedniczkowego zapalenia nerek. Stwierdzono, że prawidłowe wchłanianie zwrotne glukozy zaburzone jest przy złuszczaniu się rąbka szczoteczkowatego. Zjawisko to nie ma jednak wpływu na inne czynności kanalikowe. W zmianach zanikowych nabłonka kanalików dystalnych stwierdzono znamienne statystycznie obniżenie produkcji i wydalania amoniaku, a także obniżenie wydalania jonów wodorowych.

Histopatologiczne badania nerek przeprowadzone na materiale autopsyjnym i biopsyjnym dowodzą, że objawy zwyrodnienia i zaniku nabłonka kanalikowego występują zarówno w rozlanym uszkodzeniu tkanki śródmiąższowej (odmiedniczkowe zapalenie nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek) jak również w kłębkowym zapaleniu nerek. Obserwacje doświadczalnego uszkodzenia nerek przebiegającego z utratą potasu (4, 6) pozwalają przypuszczać, że zmiany zwyrodnieniowe w kanalikach sprzyjają rozwojowi stwardnienia nerek i mogą być czynnikiem, który w konsekwencji powoduje przewlekłą niewydolność nerek. Organiczne uszkodzenie nabłonka kanalików nerkowych prowadzi do zaburzeń transportu nerkowego wielu substancji, czego następstwem mogą być z kolei zaburzenia homeostazy (hyperkaliemia, hypokaliemia, kwasica metaboliczna, krzywica nerkowa itd.).

Dlatego też możliwość oceny uszkodzeń aparatu kanalikowego nerek może być z punktu widzenia diagnostyki kliniczno-laboratoryjnej problemem szczególnie interesującym.

Celem niniejszej pracy było przebadanie u chorych z potwierdzonym biopsyjnie kłębkowym zapaleniem nerek zaburzeń czynnościowych

*) Tłumaczyła: Dr *Anna Wysokińska-Borowicz*

w obrębie kanalika dystalnego i proksymalnego. Dostępne piśmiennictwo omawiające zmiany w kanalikach spotykane przy uszkodzeniu nerek nie wyczerpuje w pełni tego zagadnienia. Dane z literatury dotyczą głównie oceny stanu czynnościowego kanalików proksymalnych w kłębkowym zapaleniu nerek i kanalików dystalnych w odmiedniczkowym zapaleniu nerek. Zagadnienie wzajemnego stosunku pomiędzy stanem czynnościowym nerek a rodzajem uszkodzenia aparatu kanalikowego omawiano jedynie przy tzw. „częściowym uszkodzeniu czynności kanalikowej".

W przeprowadzonych przez nas badaniach uwzględniono maksymalną resorbcję zwrotną glukozy, jako czynność swoistą dla kanalika proksymalnego oraz wydalanie jonów wodorowych i produkcję amoniaku jako czynności swoiste zarówno dla kanalika proksymalnego jak i dystalnego. Rezultaty tych badań porównywano z wynikami badań histologicznych i histochemicznych wykonanych na materiale biopsyjnym.

Kanalikowy transport glukozy określano przez badanie maksymalnej resorbcji zwrotnej tego cukru (Tmg), w warunkach jej wysokiego stężenia we krwi zabezpieczającego pełne wysycenie nefronów z obniżoną filtracją kłębkową. Do badań zastosowano technikę *Smitha* (7), polegającą na utrzymywaniu stałego stężenia glukozy we krwi przez stosowanie kroplówki dożylnej, oznaczaniu poziomu glukozy we krwi tętniczej oraz na oznaczeniu ilości glukozy wydalanej z moczem pobranym z pęcherza cewnikiem.

Mechanizmy kanalikowe, regulujące równowagę kwasowo-zasadową w warunkach trzydniowego zakwaszenia ustroju określano drogą oznaczania ilości wydalonego amoniaku i całkowitej ilości wydalanych z moczem wolnych jonów wodorowych. Laboratoryjnym wyrazem zakwaszenia było obniżenie zasobu zasad w osoczu do 16—18 mEq/litr. Zakwaszenie ustroju uzyskiwano podając doustnie 6—7 g chlorku amonowego. Po 3 dobach podawania tego związku określano ilość wydalonego amoniaku, kwasotę miareczkową moczu oraz średnią dobową filtrację minutową.

Amoniak oznaczano zmodyfikowaną metodą Conweya, kwasotę miareczkową przez miareczkowanie 0,1 N NaOH w obecności fenolftaleiny, zasób zasad metodą manometryczną Van Slyke'a, a pH plazmy i moczu metodą potencjometryczną.

Wydalanie jonów wodorowych obliczano jako sumę kwasoty miareczkowej (w mEq) i wydalonego z moczem amoniaku (również w mEq). U wszystkich badanych pacjentów pH moczu było niższe od 6,0 co wykluczało wydalanie dwuwęglanów.

Dla scharakteryzowania amoniogenezy obliczano tzw. współczynnik amoniakalny, tj. stosunek ilości wydalonego amoniaku do ilości wydalonych jonów wodorowych.

Powszechnie wiadomo, że sprawność czynnościowa kanalików nerkowych zależy nie tylko od stanu aparatu kanalikowego, ale również od ilości czynnych kłębków, ich stanu morfologicznego i czynnościowego. Uwzględniając fakt, że przy uszkodzeniu nerek, a szczególnie przy kłębkowym zapaleniu nerek ma miejsce wypadnięcie czynności przynajmniej części kłębków (2, 7) laboratoryjne parametry określające czynność kanalikową wyrażano w przeliczeniu na 100 ml/min. przesączu kłębkowego.

Biopsję nerki wykonywano przy pomocy specjalnej igły (igła typu harpuna), a wydobyte skrawki nerki po utrwaleniu w 10% zobojętnionym roztworze formaliny zalewano parafiną. Grubość skrawków nie przekraczała 5 mikronów. Oprócz zwykłych metod histologicznych posługi-

wano się również niektórymi reakcjami histochemicznymi (odczyn PAS, odczyn na zasadową fosfatazę, odczyn na obecność włóknika itp).

U 13 chorych rozpoznano przedłużające się ostre wewnątrzwłośniczkowe kłębkowe zapalenie nerek, a u 54 wyrównane czynnościowo przewlekłe kłębkowe zapalenie nerek.

Badania przeprowadzono na grupie chorych, składającej się z 39 mężczyzn i 28 kobiet w wieku od 15 do 40 lat.

Wśród chorych z przedłużającym się ostrym kłębkowym zapaleniem nerek zespół nerczycowy stwierdzono u 5 chorych, krwiomocz u 6, a białkomocz u 2 chorych. W grupie chorych z przewlekłym kłębkowym zapaleniem nerek współistnienie zespołu nerczycowego z nadciśnieniem stwierdzono u 7 chorych, zespół nerczycowy bez nadciśnienia — u 5 chorych, krwiomocz — u 27, umiarkowany białkomocz u 8, a nadciśnienie u 7 pacjentów. Wśród chorych z ostrym kłębkowym zapaleniem nerek filtracja kłębkowa określana wskaźnikiem oczyszczania (clearance) z endogennej kreatyniny była prawidłowa, a zdolność zagęszczania moczu oznaczana metodą Volharda umiarkowanie obniżona tylko u 1 chorego spośród 13.

U 7 chorych (13%) z przewlekłym kłębkowym zapaleniem nerek filtracja kłębkowa była umiarkowanie obniżona, a u 13 (24%) stwierdzono nieznaczne obniżenie zdolności zagęszczania moczu. W grupie chorych z przedłużającym się ostrym kłębkowym zapaleniem nerek przeważał typ zapalenia błoniasto-rozrostowego i błoniastego. U ponad 1/3 chorych z przewlekłym kłębkowym zapaleniem nerek występował typ zapalenia rozrostowo-włókniejącego, u pozostałych stwierdzano przewagę zmian błoniasto-rozrostowych i błoniastych. Błoniasty typ zapalenia kłębków nerkowych rozpoznano u 14 chorych, rozrostowy u 4, błoniasto-rozrostowy u 28, a rozrostowo-włókniejący u 21 chorych.

W kanalikach nerkowych stwierdzano zmiany zwyrodnieniowe i zanikowe. U wszystkich chorych stwierdzono zwyrodnienie nabłonka kanalików dystalnych. Zmiany zaobserwowane w nabłonku kanalików nerkowych miały charakter zwyrodnienia ziarnistego, szklistego, wodniczkowego, oraz martwicy. Stwierdzono również mniej lub więcej wyraźne złuszczanie się rąbka szczoteczkowatego komórek. W miejscach pozbawionych rąbka szczoteczkowatego nie stwierdzano obecności zasadowej fosfatazy. Zwyrodnienie ziarnisto-szkliste w obrębie nabłonka kanalika proksymalnego stwierdzono u 32% chorych, zwyrodnienie szklisto-wodniczkowe i wodniczkowe u 55% chorych, a zmiany nekrobiotyczne u 13% chorych.

Złuszczanie się rąbka szczoteczkowatego stwierdzono u 83% chorych, przy czym u 20% było ono bardzo wyraźnie zaznaczone.

Zaobserwowane zmiany zanikowe kwalifikowano jako zmiany o charakterze umiarkowanym i ostrym. Zanik nabłonka w kanaliku proksymalnym stwierdzono w 70% przypadków, w tym zanik o charakterze ostrym w 27% przypadków. W przeważającej liczbie przypadków miał miejsce zanik nabłonka kanalików dystalnych, z tym, że w 20% był on bardzo wyraźnie zaznaczony.

W kanalikach nerkowych spotyka się więc równocześnie zmiany zwyrodnieniowe i zanikowe. Jednakże w kanalikach proksymalnych przeważają na ogół procesy o charakterze zwyrodnieniowym, a w kanalikach dystalnych zmiany zanikowe.

Maksymalna resorbcja zwrotna glukozy (Tmg) wahała się od 172 do 637 mg/min., co odpowiada średnio 378 mg glukozy/100 ml przesączu

kłębkowego. Obniżenie maksymalnej resorbcji zwrotnej glukozy poniżej 300 mg/ml przesączu kłębkowego stwierdzono u 30% chorych.

Wydalanie amoniaku wahało się od 7,2 do 75 mEq/24 godz./100 ml przesączu kłębkowego (średnio 36 mEq). Wyraźne obniżenie wydalania amoniaku stwierdzono u 30% chorych.

Całkowite wydalanie jonów wodorowych wahało się w granicach od 22 do 148 mEq/24 godz. ze średnią 83 mEq. Obniżenie wydalania jonów wodorowych stwierdzono u 19% chorych.

Współczynnik amoniakalny, który w warunkach prawidłowych utrzymuje się w granicach 55—75% osiągał wartości od 20—62% ze średnią 43%. Obniżenie tego wskaźnika zaobserwowano u 57% chorych.

Wyraźne obniżenie czynności kanalików nerkowych stwierdzono też w wyrównanym wewnątrzwłośniczkowym zapaleniu kłębków nerkowych. Uszkodzenie czynnościowe kanalików dystalnych (produkcja amoniaku) stwierdzano częściej aniżeli obniżenie wydalania jonów wodorowych i zdolności zagęszczania moczu.

W kłębkowym zapaleniu nerek proces wytwarzania amoniaku był bardzo często upośledzony.

Porównanie zmian morfologicznych i stanu czynnościowego kanalika dystalnego i proksymalnego pozwala stwierdzić co następuje:

maksymalna resorbcja zwrotna glukozy a także wydalanie amoniaku i jonów wodorowych oraz wartość wskaźnika amoniakalnego nie różnią się zasadniczo przy różnych postaciach zmian zwyrodnieniowych,

przy intensywnym złuszczaniu się rąbka szczoteczkowatego maksymalna zwrotna resorbcja glukozy jest znacznie niższa niż w przypadkach cechujących się umiarkowanym złuszczaniem rąbka szczoteczkowatego i nie osiąga nawet dolnej granicy normy. Złuszczanie się rąbka szczoteczkowatego nie ma natomiast wyraźnego wpływu na inne czynności kanalikowe.

nie znaleziono natomiast zależności pomiędzy maksymalną resorbcją zwrotną glukozy a intensywnością procesów zanikowych w kanalikach proksymalnych. To samo odnosi się do wydalania jonów wodorowych i wytwarzania amoniaku.

Obniżenie maksymalnej resorbcji zwrotnej glukozy stało się więc swoistą próbą wskazującą na złuszczanie się rąbka szczoteczkowatego nabłonka kanalików i stanowi potwierdzenie poglądu, że rąbek szczoteczkowaty uczestniczy bezpośrednio w transporcie glukozy. Interesującym jest fakt, że uszkodzenie tego elementu strukturalnego nie wpływa na wydzielanie amoniaku, chociaż wg danych niektórych autorów (5) można przypuszczać, że produkcja i wydalanie amoniaku zlokalizowane jest także w nabłonku kanalików proksymalnych.

W umiarkowanie zaznaczonych zmianach zanikowych nabłonka kanalików dystalnych stwierdzono statystycznie znamienne obniżenie produkcji i wydalania amoniaku. W przypadkach z ostrym zanikiem kanalików dystalnych obserwowano jeszcze obniżenie wydalania jonów wodorowych.

Przy przewadze zmian zanikowych w kanalikach proksymalnych mechanizmy regulujące równowagę kwasowo-zasadową okazały się znacznie mniej upośledzone.

Zaburzenia w produkcji i wydzielaniu amoniaku są czułym wskaźnikiem charakterystycznym dla zaniku nabłonka w kanalikach dystalnych. Obniżenie wydalania jonów wodorowych z moczem i dwukrotnie niższa niż w warunkach prawidłowych produkcja amoniaku są typowe dla

ostrego zaniku nabłonka kanalikowego. Należy zatem sądzić, że oznaczanie maksymalnej resorbcji zwrotnej glukozy umożliwia raczej ocenę stanu rąbka szczoteczkowatego komórek nabłonka kanalikowego i określenie stopnia jego złuszczania, a nie jest przydatne dla określania intensywności zmian zanikowych w kanalikach dystalnych i proksymalnych w przebiegu wyrównanego kłębkowego zapalenia nerek.

Natomiast określanie wydalania jonów wodorowych oraz produkcji amoniaku może być przydatne przy rozpoznawaniu zmian zanikowych w kanalikach dystalnych.

Dzięki badaniom *Broda* i *Fencla* (1, 3) wiadomo, że produkcja amoniaku zaburzona jest głównie w odmiedniczkowym zapaleniu nerek. Wyniki naszych badań wykazały jednak, że produkcja amoniaku jest zmniejszona i w kłębkowym zapaleniu nerek, w związku z czym wydaje się, że wskaźnik ten nie ma większego znaczenia różnicowo-diagnostycznego.

Przeprowadzone przez nas badania morfologiczne wykazały występowanie pewnych korelacji między zaburzeniami niektórych czynności układu kanalikowego, a zmianami struktury komórek nabłonka kanalików w przebiegu kłębkowego i odmiedniczkowego zapalenia nerek.

М. Й. Ратнер, В. В. Серов, И. Д. Лабанов, Б. О. Овезов

ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕЧНЫХ КАНАЛЬЦЕВ В ДИАГНОСТИКЕ ХАРАКТЕРА ИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ В ПРОЦЕССЕ КЛУБОЧКОВОГО НЕФРИТА

Содержание

Авторы исследовали взаимную связь морфологических изменений, происходящих в клетках почечных канальцев (дегенеративные изменения, атрофические — слущиваине щеточной коймы) с функциональными нарушениями, такими как: возвратное всасывание глюкозы, продукция аммиака, удаляние водородного йона в процессе разного рода клубочкового нефрита, а также пиелонефроза. Обнаружено, что нормальное возвратное всасывание глюкозы нарушено при слущиванию щеточковой коймы. Явление это однако не имеет влияния на другие канальцевые функции. В атрофических изменениях эпителия дистальных канальцев обнаружено статистически достоверное снижение продукции и удаляния аммиака, а также снижение удаляния водородных йонов.

M. J. Ratner, W. W. Sierow, J. D. Łabanow, B. O. Owiezow

RENAL TUBULES FUNCTION TESTS IN THE DIAGNOSIS OF THE CAUSE OF TUBULES DAMAGE IN GLOMERULONEPHRITIS

Summary

The correlation between pathomorphological findings observed in renal tubules cells (degenerative, atrophic — desquamation of brush border) and pathological function as glucose reabsorption, ammonia production, hydrogen ions excretion in varius kinds of glomerulonephritis and pyelonephritis has been studied. It has been shown that the glucose reabsorption was failed with desquamation of cell brush

border. This morphological finding was without any influence on the other tubule functions. In distal tubules atrophy the statisticaly significant decrease of ammonia production and excretion and decrease of hydrogen ion excretion have been observed.

PIŚMIENNICTWO

1. *Brod J.*: Chronic pyelonephritis. Black DAK, Renal Disease, 1964, 279. — 2. *Earle D. P., Farber S. I., Alexander J. D., Pellegrino E. D.*: J. Clin. Invest., 1951, 30, 421. — 3. *Fencl V.*: Kongr. of Internal. Medicine, Budapest, 1960. — 4. *Fourman P., Mc Cance R. A., Parker R. A.*: Brit. J. Exp. Pathol., 1956, 37, 40. — 5. *Glabman S., Klose R. M., Piebrsch P.*: Am. J. Physiol., 1963, 205, 127. — 6. *Mührcke R. C., Bouting S. L.*: Clin. Res., 1958, 6, 413. — 7. *Smith H. W.*: The kidney, Oxford, 1951.

Wpłynęło: 1. II. 1968.

Adres autorów: M. Ratner, Moskwa W-296, Prospekt Łomonosowa 2/40, Instytut Pediatrii, Oddział Nefrologiczny.