

JADWIGA KUCZYŃSKA-SICIŃSKA

DOŚWIADCZALNE USZKODZENIE NEREK I JEGO WPŁYW NA CIAŻĘ U SZCZURA

Z II Kliniki Położnictwa i Chorób Kobięcych
Kierownik: prof. dr I. Roszkowski

Wpływ chorób nerek na losy płodów u ludzi jest zagadnieniem szeroko omawianym w piśmiennictwie. Zajmowano się szczególnie wpływem zatrucia ciążowego na płód. Jest to problem podwójnie złożony z uwagi na to, że istota zatrucia ciążowego — tej „choroby teorii” wciąż jest zagadnieniem otwartym. Poza tym w piśmiennictwie istnieją niezgodne poglądy na temat wpływu zatrucia ciążowego na płód.

Baird, Thomson i Billewicz, Kuczyńska-Sicińska, Morari uważają, że obniżona jest waga płodów. *Issmer i Bickenbach* stwierdzają, że zaburzenia rozwoju płodu dotyczą jego długości. *Cappetti i Colla, Esterkin, Roszkowski, Röttger* donoszą o zwiększonej śmiertelności okołoporodowej, szczególnie w najcięższej postaci zatrucia ciążowego — przy rzucawce.

Wobec różnorodnych danych uzyskanych na podstawie obserwacji kliniki ludzkiej, postanowiłam prześledzić to zagadnienie w doświadczeniu na zwierzętach.

Na wstępie założyłam :1) że zatrucie ciążowe należy wytworzyć sztucznie ponieważ zwierzęta nie chorują na to schorzenie, 2) zespół objawów zwany zatruciem ciążowym zależy głównie od uszkodzenia nerek.

Odnosnie pierwszego zagadnienia niektórzy autorzy jak np. *Assali, Longo i Holm* uważają, że wśród zwierząt istnieje zespół podobny do zatrucia ciążowego. Jest to tzw. „milk fever” występująca w połogu u krów, psów, kóz, koni. W zasadzie objawy niewiele przypominają zatrucie ciążowe poza tym, że w niektórych przypadkach schorzenie kończy się drgawkami i śpiączką, które prowadzą do zejścia śmiertelnego. Najbardziej typowy według autorów zespół występuje u ciężarnych owiec, często przy jednym dużym płodzie, lub w ciąży mnogiej, a więc w okolicznościach podobnych jak przy zatruciu ciążowym. Objawy natomiast niezbyt przypominają zatrucie ciążowe. Pod wpływem zmian atmosferycznych, lub na skutek wadliwej diety występuje u ciężarnych owiec niezborny chód, ospa-

łość, zgrzytanie zębami, wreszcie stupor i katatonja. Niekiedy występują śpiączka, drgawki i śmierć. Jedynie na sekcji zmiany mogą przypominać uszkodzenia występujące przy rzucawce. Są to nacieki tłuszczowe i ogniska martwicy krwotocznej w wątrobie, a w nerkach zmiany nercycopodobne z tłuszczowym zwyrodnieniem kłębków i bliższej części kanalików.

Rozpatrując drugie założenie, że zmiany w nerkach są odpowiedzialne za objawy tego schorzenia wspomnę jedynie o kilku nowszych teoriach.

Browne widzi przyczynę występowania zatrucia ciążowego w zaburzeniach hormonalnych podobnych do zespołu Cushinga, wywołanych przez przerost kory nadnercza i nadmierne wydzielanie jej hormonów. Przerost ten występuje w każdej ciąży, ale hormony kory nadnercza są w niepokwianej ciąży unieczynniane przez oksydazę wytworzoną przez łożysko. Przy niedotlenieniu łożyska oksydaza nie działa i występują objawy zwane zatruciem ciążowym.

Beker wiąże występowanie objawów zatrucia ciążowego z zaburzeniami hemodynamicznymi. Macica w ciąży, tak jak każdy narząd pracujący, wymaga lepszego zaopatrzenia w krew. Wzrost ciśnienia, zwiększona przepuszczalność naczyń powodująca obrzęki i białkomocz, są więc jakby „nutrition reflex”. Przy fizjologicznej ciąży istnieje stan wyrównania, natomiast przy wielowodziu, ciąży mnogiej itp. oraz przy zapaleniu kłębków nerkowych, czy zmianach miażdżycowych naczyń równowaga zostaje zachwiana i występują objawy zatrucia ciążowego.

Bouwdijsk Bastiaanse uważa, że nadmiernie rozszerzony mięsień maciczny jest przyczyną skąpszego zaopatrzenia w krew przestrzeni międzykosmkowych łożyska. Na skutek tego powstają komórki wydzielające substancję podnoszącą ciśnienie krwi. Reszta objawów jest wtórna.

Mastboom również wskazuje na gorsze ukrwienie macicy jako przyczynę nadciśnienia w zatruciu ciążowym popierając swą teorię doświadczeniem na 8 psach ciężarnych, którym pod koniec ciąży zaciśnięto tętnice maciczne po uprzednim podwiązaniu tętnic jajnikowych. U 6 zwierząt uzyskał on powolny wzrost ciśnienia krwi.

Wszystkie te teorie nie tłumaczą dostatecznie całości zagadnienia. Co więcej nie są one przeważnie poparte doświadczalnie. Próby uzyskania modelu zatrucia ciążowego są na ogół bardzo odległe od wiernego obrazu schorzenia i nie uwzględniają meritum zagadnienia. Wielu autorów używa jedynie zespół drgawkowy rzucawkopodobny. Np. *Tartaglia* uzyskiwał tego typu objawy stosując królikom szczurom i świnkom morskim różne dawki i zestawienia hormonów przedniego i tylnego płata przysadki, gonadotropiny, folikulinę i kortykoidów.

Podobne objawy uzyskiwał *Greene* wstrzykując 45 ciężarnym królikom wyciąg z przedniego płata przysadki wołowej.

Page i Glendening wywoływali zespół drgawkowy rzucawkopodobny sfosując podskórną reninę szczurom, którym uprzednio podawano octan dezoksykortykosteronu i karmiono dietą bogatą w chlorek sodu.

Hester, Richardson, Mc Kee i Charleston wywoływali drgawki u ciężarnych szczurów podając im progesteron. Przebądano również płody i łożyska uzyskane z takiej ciąży, nie stwierdzając żadnych nieprawidłowości.

Uszkodzenie nerek prowadzące do nadciśnienia wywoływano różnymi sposobami. Prócz klasycznego sposobu z zaciskami Goldblattowskimi używano je następującymi sposobami mechanicznymi (Schroeder): a) jednostronne wodonercze — przez zamknięcie 1 moczowodu, b) jednostronne zmiżdżenie nerki, c) *perinephritis*.

Zgodnie z początkowym założeniem, że uszkodzenie nerek jest odpowiedzialne za objawy zatrucia ciążowego, postanowiłam uzyskać uszkodzenie i niedokrwienie nerek drogą mechaniczną, aby wykluczyć ewentualny wpływ podawanych substancji chemicznych na rozwój płodów. Oparłam się na pracy I. H. Page, który wytworzył tzw. „*cellophane nephritis*”.

METODYKA

Doświadczenia wykonano na 34 samicach szczura białego wagi 340—400 g w wieku 6—12 miesięcy. Kontrolę stanowiło 9 takich samych szczurów nieoperowanych, które były zapładniane równocześnie z grupą doświadczalną przez tych samych samców i trzymane w identycznych warunkach. Zabieg wykonywano w sposób jałowy. Nacinano skórę grzbietu ponad wyrostkami kolczystymi od górnego brzegu kości krzyżowej do ostatniego żebra i po oddzieleniu skóry od mięśni na tępo, odsuwano mięsień prosty grzbietu i po przecięciu otrzewnej wytaczano nerkę, na którą nakładano torebkę plastikową, wyjałowioną. Z tego samego cięcia skórniego nakładano torebkę po stronie przeciwnej. Powłoki zaszywano warstwowo wlewając pod ranę skóry 20 000 j. penicyliny krystalicznej w roztworze. Następnie przez dwa dni po zabiegu podawano po 20 000 j. penicyliny prokainowej domięśniowo.

Po upływie 30—65 dni od zabiegu operacyjnego po całkowitym zagojeniu się rany dopuszczano samicę do samca w ciągu 2 dni.

Po porodzie w 12—24 godzin zabijano płody dekapitując je, ważono i mierzono, oglądano makroskopowo, uwzględniając wygląd ogólny oraz narządy wewnętrzne. U płodów pobierano do badania wątrobę, płuca, nerki, śledzionę i kończynę górną utrwalając je w 10% formalinie. Równocześnie usypiano samicę eterem wycinano nerki i skrwawiano szczura pobierając krew w celu oznaczenia azotu niebiałkowego i mocznika. Nerki utrwalano również w 10% formalinie.

Z pobranych narządów wykonano preparaty histologiczne, które barwiono eozyną i hematoksyliną. Kość ramieniową odwapniano 5% kwasem azotowym, następnie 5% roztworem ałunu i barwiono hematoksyliną i eozyną.

WYNIKI

U szczurzyca na sekcji po usunięciu plastikowych torebek stwierdzono następujące zmiany makroskopowe: u 1 szczura jednostronne roponercze

z przerostem nerki po stronie przeciwnej; w 1 przypadku jednostronne wodonercze z przerostem nerki drugiej; w 2 przypadkach zanik jednej nerki z przerostem drugiej. We wszystkich nerkach przerost torebki własnej nerki.

Mikroskopowo w preparatach stwierdzono: znaczny przerost torebki własnej nerki, częściową martwicę mięszu nerkowego, a w jej pobliżu liczne nacieki drobnokomórkowe (leukocytarne i limfocytarne) oraz rozległe wylewy krwawe. W dużych naczyniach krwionośnych stwierdzono w sąsiedztwie ognisk martwicy zakrzepy. W niektórych miejscach odcinki mięszu nerkowego ulegają zwłóknieniu (blizny). Opisane obrazy można określić jako *nephritis interstitialis chronica partim necroticans*.

W licznych kłębuszkach nerkowych stwierdzono zgrubienie torebki Bowmana ze znacznym zwapnieniem lub całkowitym zarośnięciem ciała Malpighiego. Kłębki, które nie wykazują zmian zarostowych zawierają wśród pętli naczyniowych leukocyty. Drobne tętniczki, przebiegające poza kłębkami, dotknięte są zmianami wstecznymi, a w ścianach wykazują przerost mięśniówki, liczne z nich posiadają światło zarośnięte lub znacznie zwężone. Te obrazy mikroskopowe mieszczą się w pojęciu *glomerulonephritis subacuta bądź chronica*.

Poziom mocznika oznaczony u 20 zwierząt doświadczalnych wynosił $42,85 \text{ mg}^0/\text{o} \pm 7,54$, u 10 kontrolnych $41,80 \text{ mg}^0/\text{o} \pm 6,01$ — różnica nieznamienne.

Poziom azotu niebiałkowego u tej samej liczby zwierząt doświadczalnych wynosił $50,93 \text{ mg}^0/\text{o} \pm 9,21$, u szczurów kontrolnych $51,75 \text{ mg}^0/\text{o} \pm 8,31$ (tab. 1).

Długość ciąży u zwierząt doświadczalnych wynosiła 21—23 dni podobnie jak w grupie kontrolnej. Z 34 samic operowanych uzyskano 236 płodów, a z 9 kontrolnych — 60 płodów. W grupie doświadczalnej było 23 płody martwo urodzone — $9,74^0/\text{o}$, w grupie kontrolnej 2 płody — $3,33^0/\text{o}$. Różnica nie jest statystycznie znamienne.

Na 34 mioty w 15 były martwe urodzenia — $44,11^0/\text{o}$, w kontroli na 9 miotów w 1 były martwe urodzenia — $11,11^0/\text{o}$. Różnica znamienne statystycznie ($p < 0,01$).

Długość płodów mierzona od tyłu głowy do nasady ogona wynosiła w grupie doświadczalnej jak i kontrolnej 3,2—4,5 cm.

Waga płodów w grupie doświadczalnej: $4675 \text{ g} \pm 763,82$, w grupie kontrolnej $6044 \text{ g} \pm 1384,94$. Różnica jest statystycznie znamienne ($p < 0,01$) (tab. 2).

Ogledziny zewnętrzne i sekcja płodów grupy doświadczalnej nie wykazały jakichkolwiek różnic w porównaniu z grupą kontrolną.

W preparatach kości długich, płuc, nerek, wątroby i śledziony w porównaniu z grupą kontrolną nie stwierdzono żadnych różnic. Jedynie u wszy-

stkich płodów martwo urodzonych stwierdzono całkowitą bezpowietrznąść płuc lub ogniska bezpowietrzne. Ponadto u jednego martwo urodzonego martwicę części rdzennej nerek, u 2 przekrwienie części rdzennej i korowej nerek.

Tabela 1

	Liczba zwierząt 1)	Zmiany makroskopowe nerek 2)	Mocznik 3)	Azot niebiałkowy 4)
Doświadczenie 5)	36	Jednostronne roponercze z przerostem nerki drugiej (1 przyp.) 6) Jednostronne wodonercze z przerostem nerki drugiej (1 przyp.) 7) Zanik jednej nerki z przerostem drugiej (2 przyp.) 8) U wszystkich szczurów przerost tkanki własnej nerki 9)	42,85 mg% ±7,54	50,93 mg% ±9,21
Kontrola 10)	9	—	41,80 mg% ±6,01	51,75 mg% ±8,31

Number of animals 1); Macroscopic changes in the kidneys 2); Urea 3); Non-protein nitrogen 4); Experiment 5); Unilateral pyonephrosis with hypertrophy of the other kidney (1 case) 6); Unilateral hydronephrosis with hypertrophy of the other kidney (1 case) 7); Atrophy of one kidney with hypertrophy of the other (2 cases) 8); In all rats hypertrophy of the renal tissue 9); Control 10).

Tabela 2

	Liczba zwierząt 1)	Waga 2)	Długość 3) w cm	Liczba płodów martwo urodzonych 4)	Liczba płodów martwo urodzonych w przeliczeniu na mioty 5)
Doświadczenie 6)	236	4675 g ± 763,82	3,2—4,5	23 (9,74%)	34 (w 15 martwe urodzenia — 44,11%) 8)
Kontrola 7)	60	6044 g ± 1384,94	3,2—4,5	2 (3,33%)	9 (w 1 martwe urodzenia — 11,11%) 9)

Number of animals 1); Weight 2); Length 3); Number of stillborn 4); Stillbirths in litters 5); Experiment 6); Controls 7); 15 in 34 (44.11%) 8); 1 in 9 (11.11%) 9).

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Zastosowany model doświadczenia spełniał zadanie podwójne: upośledzał krążenie i przez mechaniczne podrażnienie spowodował zmiany zapalne. Upośledzenie krążenia tzn. zmniejszenie prądu krwi ma według

Alvareza poprzedzać i być przyczyną zmian, które z kolei dadzą objawy zatrucia ciążowego. Dowodem na to jest fakt, że przy zatruciu ciążowym ciężkiego stopnia zmniejsza się przesączanie kłębkowe do 60 ml/min., a dzienne do 86 l. Przepływ krwi przez nerki ulega zmniejszeniu, prawdopodobnie na skutek skurczu naczyń. Gdy jest on krótkotrwały, lub ograniczony do niewielkiej powierzchni, uszkodzenie nefronów jest niewielkie. Przy długotrwałym skurczu przychodzi do zwiększonej przepuszczalności białka przez kłębki, a w kanalikach tworzą się wałeczki. Zaburzenia w ukrwieniu prowadzą do częściowego lub znacznego uszkodzenia kanalików nerkowych. Na skutek tego zwiększa się wchłanianie zwrotne sodu i wody, co z kolei prowadzi do obrzęków. Ponadto zmniejszenie przepływu krwi przez nerki powoduje zwiększone wydzielanie ciał ciśnieniotwórczych, co pogłębia skurcz naczyń i pogarsza istniejący stan rzeczy. W ujęciu *Roszkowskiego* zatrucie ciążowe jest zespołem objawów, które występują na skutek zadziałania pewnych czynników na korę nerek, co prowadzi do jej niedokrwienia. Uzyskiwał on znikanie objawów zatrucia ciążowego po założeniu na stałe cewnika do moczowodu, który w wielu razach jest rozdęty na skutek utrudnionego odpływu moczu, po leczeniu niedokrwistości, po leczeniu ognisk zakażenia, cukrzycy itp.

Sophian, wychodząc z zupełnie innych założeń, tłumaczy objawy zatrucia ciążowego niedokrwieniem nerek. Według niego dochodzi do tego stanu poprzez odruch maciczo-nerkowy spowodowany zwiększonym napięciem macicy np. przy wielowodziu, ciąży bliźniaczej itp. Ponadto podkreśla on znany fakt, że objawy zatrucia ciążowego i zapalenia kłębków nerkowych są niemal identyczne.

Zmiany histopatologiczne nerek płody uzyskane w doświadczeniu własnym odpowiadają obrazowi *glomerulonephritis subacuta* lub *chronica*. Nie sugeruję bynajmniej, że doświadczenie odpowiada patologii ludzkiej. Jednakże w znacznym stopniu stwarza podobne warunki do ciężkiej postaci zatrucia ciążowego.

Mimo tak znacznego uszkodzenia nerek płody wykazują niewielkie odchylenia od stanu prawidłowego. Nie stwierdzono nieprawidłowości w budowie ciała, co całkowicie pokrywa się z obserwacjami kliniki ludzkiej. Jedynie zaobserwowano obniżoną wagę płodów oraz wzrost odsetka martwo urodzonych w przeliczeniu na mioty. Nawet w miotach gdzie uszkodzenie nerek było szczególnie ciężkie, gdy występowało wodonercze, poziom mocznika osiągał 197 mg⁰/₀, a azotu niebiałkowego 120,3 mg⁰/₀, nie stwierdzono u płodów poza wyżej wymienionymi innymi odchyleniami od stanu prawidłowego.

WNIOSKI

1. Stosując u 36 szczurów model doświadczenia Page uzyskano uszkodzenie nerek odpowiadające *glomerulonephritis subacuta* lub *chronica*.

2. Z ciąży 36 operowanych szczurów uzyskano 236 płodów, które wykazywały znamienne statystycznie obniżenie wagi oraz, w przeliczeniu na mioty, wzrost odsetka martwych urodzeń.

3. Grupę doświadczalną porównano z grupą kontrolną 9 szczurów, z których uzyskano 60 płodów.

Я. Кучиньска-Сициньска

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА
БЕРЕМЕННОСТЬ У КРЫСЫ

Содержание

У 36 белых крыс автор по методу И. Г. Педж вызвал „cellophane perinephritis“, получая нарушения, соответствующие *glomerulonephritis subacuta* или *chronica*.

Из 36 оперированных крыс исследовали 236 плодов, измеряя их, взвешивая, производя наружный осмотр и осмотр внутренних органов, а также проводя гистологические исследования почки, легкого, печени, селезенки и плечевой кости. Полученные результаты сравнили с контрольной группой 9 здоровых крыс, 60 плодов которых исследовали идентичным образом. Плоды из экспериментальной группы обнаружили только статистически значительное снижение веса тела, а также в пересчете на помёты рост процента мертворожденных.

J. Kuczyńska-Sicińska

THE EFFECTS EXPERIMENTAL RENAL LESIONS ON GESTATION IN RATS

Summary

„Cellophane perinephritis“ equivalent o either subacute or chronic glomerulonephritis was prodeded in 36 albino rats after I. H. Page.

Subsequent examinations concerned 236 foetuses of the rats; they were measured, weighed, and examined externally and by autopsy; their kidneys, lungs, livers, spleens, and humerus were examined histologically. The results were compared with those obtained from 60 foetuses of nine normal rats. In the experimental group only inferior weight of the foetuses and the higher percentage of stillbirths in relation to litters a were statistically significant.

PIŚMIENNICTWO

1. De Alvarez R. R.: West. J. Surg. Obst. a. Gynec. 1958, 66, 44.
2. Assali N. S., Longo L. D., Holm L. W.: Obst. a. Gyn. Surv. 1960, 15, 151.

3. Baird D., Thompson A. M., Billewicz W. Z.: J. Obst. a. Gyn. of the Brit. Emp. 1957, 64, 370.
4. Beker J. C.: J. Obst. a. Gyn. of the Brit. Emp. 1948, 55, 756.
5. Bickenbach W.: Rozdział Anatomie and Physiologie des Foetus, w: Biologie und Pathologie des Weibes. Seitz L. Amreich A. Berlin 1952, 7, 165.
6. Bowdijk Bastiaanse M. A.: Gynaecologia 1949, 127, 1.
7. Bowdijk Bastiaanse M. A.: Am. J. Obst. a. Gynec. 1954, 68, 151.
8. Browne F. J.: The Lancet 1958, 1, 115.
9. Cappetti C. A., Colla G.: Minerva Genecol. 1959, 11, 103.
10. Esterkin E. S.: Akuszerstwo i Ginekol. 1957, 41.
11. Greene H. S. N.: Proceed. Soc. Exp. Biol. Med. 1939, 40, 606.
12. Hester L. L., Richardson J. A., McKee E. E., Charleston S. C.: Am. J. Obst. Gynecol., 1953, 65, 1055.
13. Issme E.: Zwei Arch. f. Gynaecol. 1887, 30, 277.
14. Kuczyńska-Sicińska J.: P. T. L. W druku.
15. Mastboom J. L.: Gynaecologia 1945, 127, 12.
16. Morari M.: Arch. f. Gynäkol. 1957, 189, 134.
17. Page E. W., Glendening M. B.: Am. J. Obstet. a. Gynecol. 1955, 69, 669.
18. Page I. H.: J. A. M. A., 1939, 113, 2046.
19. Roszkowski I.: Postępy Położn. i Ginekol. 1954, 1, 80.
20. Roszkowski I.: Relacja ustna.
21. Röttger H.: Arch. f. Gynäkol. 1957, 189, 143.
22. Schroeder H. A.: J. Exper. Med. 1942, 75, 513.
23. Sophian J.: J. Obst. a. Gynaecol. of the Brit. Emp. 1955, 62, 37.
24. Tartaglia P.: Minerva Gynecol. 1959, 11, 55.

Otrzymano: 13. 5. 1961.

Adres autora: Foksal 12/14 m. 25, Warszawa.