Anna Bryks-Laszkowska

ODLEGŁA OCENA WYNIKÓW LECZENIA WODONERCZA WRODZONEGO U DZIECI ZE SZCZEGÓLNYM UWZGLĘDNIENIEM PRZYDATNOŚCI MARKERÓW BIOCHEMICZNYCH I BADAŃ OBRAZOWYCH DLA OPTYMALIZACJI TERMINU INTERWENCJI CHIRURGICZNEJ

PRACA NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH
Z KLINIKI CHIRURGII DZIECIĘCEJ GDAŃSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO W GDAŃSKU

KIEROWNIK KLINIKI
PROF. DR HAB. MED. Piotr Czauderna

PROMOTOR PRACY
DR HAB. MED. Andrzej Gołębiewski

GDAŃSK 2018

Pracę tę dedykuję moim Rodzicom

Składam serdeczne podziękowania za pomoc w realizacji tej pracy:

Mojemu Mężowi i Synowi

Panu Profesorowi Piotrowi Czaudernie

Panu Docentowi Andrzejowi Gołębiewskiemu

Panu Doktorowi Leszkowi Komasarze

Panu Adamowi Figarskiemu

Koleżankom i Kolegom z Kliniki

SPIS TREŚCI

I WSTĘP.....1
I.1.Wprowadzenie.....1
I.2. Anatomia prawidłowa.....4
I.2.1. Anatomia makroskopowa.....4
I.2.2. Anatomia mikroskopowa.....5
I.3. Embriologia.....6
I.4. Patofizjologia.....8
I.5. Wodonercze - definicja i klasyfikacja.....11
I.6. Obraz kliniczny i diagnostyka.....12
I.7. Techniki operacyjne.....20
I.8. Markery biochemiczne.....21
I.8.1. Transformujący czynnik wzrostu beta 1 (TGF β1).....21
I.8.2. Lipoklina neutrofilowa zwizana z żelatynazą (NGAL).....22
I.8.3. Wątrobowe białko wiążące kwasy tłuszczowe (L-FABP).....22
I.8.4. Białko wiążące retinole 4 (RBP-4).....22
I.9. Ocena histopatologiczna.....23

II CELE PRACY.....25

III MATERIAŁ KLINICZNY I METODY BADAŃ.....26

III.1. Grupa retrospektywna.....26
III.1.1. Kryteria włączenia do programu badawczego.....26
III.1.2. Materiał kliniczny.....26
III.1.3. Metody diagnostyczne.....28
III.2. Grupa prospektywna.....30
III.2.1. Kryteria włączenia do programu badawczego.....30
III.2.2. Materiał kliniczny.....31
III.2.3. Metody diagnostyczne.....32
III.3. Metodologia statystyczna.....34

IV WYNIKI.....36

IV.1. Wyniki leczenia operacyjnego pacjentów z grupy retrospektywnej.....36
IV.1.1. Ocena wyników badania USG.....36
IV.1.2. Ocena wyników badania renoscyntygraficznego.....44
IV.1.3. Ocena wyników badań biochemicznych krwi.....49
IV.2. Wyniki leczenia operacyjnego pacjentów z grupy prospektywnej.....49
IV.2.1. Ocena wyników badania USG.....49
IV.2.2. Ocena wyników badania renoscyntygraficznego.....54
IV.2.3. Ocena wyników badania histopatologicznego.....61
IV.2.4. Ocena wyników badań biochemicznych krwi.....64
IV.2.5. Ocena wyników pomiarów markerów biochemicznych w moczu.....65
IV.2.5.1. TGF beta1.....65
IV.2.5.2. NGAL.....68
IV.2.5.3. L-FABP.....71
IV.2.5.4. RBP.....74
IV.2.6. Ocena korelacji stężeń markerów z wybranymi parametrami badań: obrazowego i patomorfologicznego.....78
IV.2.6.1. Korelacja z wynikami badania patomorfologicznego.....78

IV.2.6.2. Korelacja z wymiarami AP miedniczek w badaniu wyjściowym i kontrolnych.....78
IV.2.6.3. Korelacja z wymiarami kielichów miedniczek w badaniu wyjściowym i kontrolnych.....78
IV.2.6.4. Korelacja z wartością grubości miąższu w badaniu wyjściowym i kontrolnych.....78
IV.2.6.5. Korelacja z ze stopniem wodonercza wg SFU w badaniu wyjściowym i kontrolnych.....78
IV.2.6.6. Korelacja z wartością HI w badaniach kontrolnych.....79
IV.2.6.7. Korelacja z wartością UPN w badaniu wyjściowym i kontrolnych.....79
IV.2.6.8. Korelacja z wartością T1/2 max w badaniu wyjściowym i kontrolnych.....79

V DYSKUSJA.....80

V.1. Wstęp.....80
V.2. Diagnostyka prenatalna.....82
V.3. Kwalifikacja do leczenia chirurgicznego.....84
V.4. Wyniki badania ultrasonograficznego.....96
V.5. Wyniki badania renoscyntygraficznego.....100
V.6. Wyniki badania histopatologicznego.....108
V.7. Wyniki badania poziomów markerów biochemicznych w moczu.....112
V.7.1. TGFbeta1.....112
V.7.2. NGAL.....117
V.7.3. RBP.....120
V.7.4. L-FABP.....122

VI WNIOSKI.....125

VII PIŚMIENNICTWO

VIII STRESZCZENIA

IX ZAŁĄCZNIKI

VIII.1. Tabela 1 – wyniki badań grupy retrospektywnej
VIII.2. Tabela 2 – wyniki badań grupy prospektywnej
VIII.3. Tabela 3 – szczegółowa analiza stężeń markerów biochemicznych

V SPIS SKRÓTÓW

A-H - Anderson-Hynes
AP - anterioposterior (przedniotylny) wymiar miedniczki
Cl- - Chlor
DMSA - dimercaptosuccinid acid (kwas dwumerkaptobursztynowy)
DTPA - dietylene triamine pentaacetic acid (dwuetylenotrójaminopentaoctan)
DT - distal tubules (cewki dystalne)
EC - ethylenodicystein (etylenodicysteina)
ESPU - European Society of Paediatric Urology (Europejskie Towarzystwo Urologów Dziecięcych)
EUROCAT - European Surveillance of Congenital Anomalies (Europejski Rejestr Wad Wrodzonych)
F-15 - schemat podaży furosemidu 15 minut przed podaniem znacznika radioiztopowego
F0 - schemat podaży furosemidu wraz z podaniem znacznika radioiztopowego
GDNF - glial-derived neurotrophic factor (czynnik neurotroficzny pochodzenia glejowego)
GFRα1 - GDNF family receptor alpha-1 (receptor alfa 1 dla rdziny GDNF)
GUMed - Gdański Uniwersytet Medyczny
Hbd - hebdomas (tydzień ciąży)
HI - hydronephrosis index (współczynnik wodonerczowy)
hydroMRI - hydrografia rezonansu magnetycznego
HN - hydronephrosis, wodonercze
IP-CZD - Instytut Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka
K+ - potas
K - płeć żeńska
KChiUMiD - Klinika Chirurgii i Urologii Dzieci i Młodzieży
KK - kielichy nerki
Krea - kreatynina
L - strona lewa
L2 - drugi kręg lędźwiowy
L-FABP - liver-type faty-acid binding protein (białko wiążące kwasy tłuzczowe, typ wątrobowy)
M - płeć męska
MM - grubość miąższu
MAG-3
Na+ - sód
NfκB - nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (jądrowy czynnik transktypcyjny kappaB)
NGAL - neutrophil gelatinase-associated lipocalin (żelatynaza neutrofilowa związana z lipokaliną)

P - strona prawa
PAI-1 - plasminogen activator inhibitor-1 (inhibitor aktywatora plasminogenu)
PAX2 - paired box gene 2 (białka PAX 2)
PT - proximal tubules (cewki proksymalne)
PTND - Polskie Towarzystwo Nefrologii Dziecięcej
RAS - renin-angiotensin system (układ renina – angiotensyna)
RBP-4 - retinol-binding protein 4 (białko wiążące retinole 4)
RET - proto-oncogene encoding a receptor tyrosine kinase (proto-onkogen RET kodujący receptorową kinazę tyrozynową)
RI - resistive index (wskaźnik oporności)
ROS - reactive oxygen species (reaktywne formy tlenu)
SD - standard deviation (odchylenie standardowe)
SERP - sonographically evident renal pelvis (sonograficznie widoczna miedniczka nerkowa)
SFU - Towarzystwo Urologii Płodowej (Society of Foetal Urology)
SIMI1 - czynnik transkrypcyjny SIMI1
T1/2 - połowiczy czas oczyszczania
Tc-99mDTPA - DTPA znakowany metastabilnym izomerem izotopu 99Tc
Tc-99mEC - EC znakowany metastabilnym izomerem izotopu 99Tc
Tc-99mMAG-3 - MAG-3 znakowany metastabilnym izomerem izotopu 99Tc
TGFβ1 - transforming growth factor beta 1 (transformujący czynnik wzrostu beta1)
Th12 - dwunasty kręg piersiowy
TNFα - czynnik martwicy nowotworu alfa (tumor necrosis factor α)
tPA - tissue plasmingen activator (tkankowy aktywator plazminogenu)
TS - tętnice segmentalne
UKM - układ kielichowo- miedniczkowy
UPN - udział procentowy nerki w oczyszczaniu
uroTK - urografia tomografii komputerowej
USG - ultrasonografia/ badanie ultrasonograficzne
WW - wodonercze wrodzone
ZUM - zakażenie układu moczowego
ŻP - żyły płatowe
ŻS - żyły segmentalne

I. WSTĘP

1. Wprowadzenie

Wodonercze wrodzone (WW), zgodnie z obowiązująca do niedawna definicją autorstwa Koffa, jest stanem zaburzonego odpływu moczu z górnych dróg moczowych, który prowadzi do postępującego i nieodwracalnego uszkodzenia miąższu nerki z utratą jej funkcji (1). W 1995 roku Peters zaproponował nową definicję WW, zgodnie z którą, pogorszenie funkcjonalnego rozwoju nerki traktowane jest na równi z zaburzeniami odpływu moczu z górnych dróg moczowych i traktowane jest jako wyznacznik obecności przeszkody i stanowi wskazanie do interwencji chirurgicznej (2).
Obie definicje mają charakter retrospektywny, czyli pozwalają rozpoznać przeszkodę w odpływie moczu dopiero w momencie gdy ujawnia się uszkodzenie nerki.

WW (wodonercze płodowe) jest najczęściej rozpoznawaną nieprawidłowością w ultrasonografii płodu występującą u 1 – 4,5% ciąż (3, 4, 5) . Wg danych EUROCAT WW stwierdza się z częstotliwością 11,5 : 10000 urodzeń ze znaczną zmiennością w zależności od regionu (6). Wada ta stanowi wg różnych źródeł od 50 do 87% wszystkich patologii układu moczowego rozpoznawanych u dzieci. (7, 8, 9, 10, 11, 12). Obok takich schorzeń jak uropatie odpływowe i zaporowe wywołane przeszkodą w obrębie dolnych dróg moczowych, hipodysplazje nerek, torbielowatość nerek oraz glomerulopatie, należy ona do najczęstszych przyczyn przewlekłej niewydolności nerek (13, 14), prowadzącej do schyłkowej niewydolności nerek i konieczności transplantacji nerek (15). Najczęstszą przyczyną WW jest zwężenie przejścia miedniczkowo-moczowodowego oraz obecność adynamicznego podmiedniczkowego odcinka moczowodu (16, 17). Rzadziej za obraz wodonercza odpowiedzialne jest zwężenie moczowodu poniżej przejścia miedniczkowo-moczowodowego oraz naczynia dodatkowe nerki, uciskające i przemieszczające okolicę przejścia miedniczkowo-moczowodowego (17). WW występuje 2 razy częściej u chłopców (72%), a w 60% przypadków dotyczy nerki lewej. Obustronne występowanie wady stwierdza się w 10–46% przypadków.

Spektrum zmian obserwowanych w obrębie miąższu nerki w przebiegu WW jest bardzo szerokie i obejmuje zarówno przypadki nie wymagające leczenia, które ulegają normalizacji spontanicznie w czasie wzrostu i dojrzewania, jak i takie, w których nerka została uszkodzona znacznie uszkodzona w okresie prenatalnym, bez możliwości poprawy po leczeniu operacyjnym (2, 18). Część przypadków wodonercza rozpoznanego

prenatalnie i potwierdzonego po urodzeniu ustępuje samoistnie (19, 20). Wg Onena (2007) odsetek takich przypadków wynosi ok 88,2%(21) , a wg Ulman et al. 2000 wynosi ok 75% (22). Zmienność tej wartości wydaje się przede wszystkim zależna od stopnia nasilenia wodonercza w obrębie badanej grupy. Wśród dzieci z wodonerczem łagodnym (I i II wg SFU) odsetek ten rzeczywiście jest wysoki (100% i 80,5%), ale już wśród dzieci z rozpoznanym wodonerczem w stopniu umiarkowanym (III wg SFU) i ciężkim (IV SFU) wynosi odpowiednio 57,9% i 6,2% (21).

Pacjenci niekwalifikujący się pierwotnie do leczenia operacyjnego wymagają dokładnie zaplanowanej i systematycznie prowadzonej obserwacji z oceną powtarzanych badań obrazowych i czynnościowych, z uwagi na obserwowaną u 20 – 52% prowadzonych zachowawczo pacjentów, postępującą utratę funkcji nerki prowadzącą do konieczności leczenia operacyjnego (23, 24, 25, 26, 27, 28). Na szczególną uwagę zasługuje fakt, iż 7 – 9 % pacjentów wymaga leczenia operacyjnego pomimo początkowego ustąpienia objawów (23, 28, 29).

„Złotym standardem" leczenia WW jest leczenie operacyjne określane mianem plastyki przejścia miedniczkowo-moczowodowego. Najczęściej stosowaną metodą operacyjną jest wprowadzona w 1949 r. przez Andersona i Hynesa (A-H) technika polegająca na usunięciu zwężonego przejścia miedniczkowo-moczowodowego, redukcji nadmiaru miedniczki i zespoleniu podłużnie rozciętego moczowodu z bokiem miedniczki (30). Zmniejszenie objętości miedniczki nerkowej zapobiega zaleganiu moczu, przeciwdziałając takim powikłaniom, jak nawracające odmiedniczkowe zapalenia nerek oraz tworzenie kamieni nerkowych. Szerokie, lejkowatego kształtu zespolenie miedniczki z moczowodem, prowadzi do obniżenia ciśnienia w pierwotnie zastoinowym układzie kielichowo-miedniczkowym. Bardzo dobre wyniki leczenia WW z wykorzystaniem metody A-H podkreślane są w licznych publikacjach (31). Również coraz liczniejsze prace opisują wykorzystanie tej metody w trakcie leczenia WW techniką laparoskopową oraz w chirurgi robotycznej (32, 33, 34).

Pomimo ogromnego postępu, który dokonał się w 3 ostatnich dekadach w prenatalnej i postnatalnej diagnostyce wad zaporowych układu moczowego, problem właściwego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego i optymalizacji wskazań do interwencji chirurgicznej jest wciąż przyczyną licznych dyskusji i kontrowersji (35, 36, 37, 39). Spowodowane jest to w wielu przypadkach trudnościami w jednoznacznej ocenie obecności istotnego klinicznie zwężenia (35).

Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Urologii Pediatrycznej (ESPU) z 2016 roku, leczenie operacyjne wodonercza zalecane jest dopiero wtedy, gdy w badaniu scyntygraficznym udział nerki w oczyszczaniu wynosi poniżej 40% lub gdy obserwowany jest spadek jej czynności o 10% w kolejnych badaniach kontrolnych oraz gdy poszerzenie miedniczki nerkowej w wymiarze AP przekracza 40 mm (III i IV st. wodonercza wg klasyfikacji SFU). Wytyczne ESPU są jednak szeroko kwestionowane w literaturze (23, 26, 35, 40, 41, 42), gdyż często nie pozwalają one na kwalifikację do leczenia operacyjnego dzieci we wczesnym okresie choroby. Problem decyzji dotyczącej dalszego postępowaniu odnosi się przede wszystkim do pacjentów, których wyniki badań obrazowych i czynnościowych znajdują się w tzw. „szarej strefie", co oznacza, że zmiany obserwowane, nasilone są w stopniu, który sugeruje istotne zwężenie dróg moczowych, ale wciąż nie osiągają wartości zawartych w wytycznych ESPU. W literaturze podkreśla się już że istnieje duża grupa dzieci, u których zgodnie z wytycznymi ESPU, po okresie obserwacji rozwinęły się cechy postępującego uszkodzenia nerek (41, 43). Mając na uwadze fakt, iż wg wielu autorów(23, 24, 25, 26, 27, 28) nawet 20 – 52% leczonych pierwotnie zachowawczo pacjentów wymagać będzie interwencji chirurgicznej z powodu pogorszenia funkcji nerki po okresie obserwacji, konieczna jest wobec tej grupy jednoznaczna i szybka ocena rzeczywistego stanu nerki.

Ponieważ włóknienie nerki jako następstwo uruchomienia kaskady zapalnej wywołanej nadciśnieniem w układzie kielichowo-miedniczkowym jest procesem przewlekłym i postępującym, a od pewnego momentu nieodwracalnym, wydaje się, że kwalifikacja do leczenia operacyjnego zanim badania czynnościowe wykażą pogorszenie funkcji nerki powinna być kluczowym elementem procesu diagnostyczno-terapeutycznego.

W ostatnim czasie pojawiają się w literaturze coraz liczniejsze doniesienia dotyczące korelacji poziomów określonych substancji biochemicznych występujących w moczu, z procesami patofizjologicznymi w wodonerczowo zmienionej nerce, pozwalające potwierdzić obecność istotnego zwężenia (44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60). Potencjalna możliwość opracowania nowych metod diagnostycznych polegających na stwierdzeniu w próbce moczu obecności substancji, będących markerami procesu uszkadzania i włóknienia miąższu nerki, może znacząco poprawić proces diagnostyczny, kwalifikację do leczenia operacyjnego, a nawet umożliwić dokładniejsze prognozowanie funkcji nerki w przyszłości.

Zetknięcie się z trudnościami diagnostycznymi u pacjentów leczonych z powodu

WW, skłoniło mnie do bliższego przyjrzenia się problematyce uropatii zaporowych, zarówno w aspekcie diagnostyczno-terapeutycznym, jak również w kwestii wyników leczenia i prognozowania dalszych losów leczonych nerek. Z uwagi na częstość występowania i nieskomplikowany obraz kliniczny, zdecydowałam się na ocenę pacjentów z rozpoznaniem izolowanego wodonercza jednostronnego. Wybrałam grupę 60 pacjentów operowanych w KChiUDiM w latach 1996 – 2008 z powodu izolowanego WW, aby dokonać oceny odległych wyników leczenia, oraz grupę 31 pacjentów operowanych w latach 2010 - 2013 ocenianych w badaniu prospektywnym trwającym 2 lata.

2. Anatomia

2.1. Anatomia makroskopowa.

Nerka jest parzystym narządem miąższowym wchodzącym w skład układu moczowo-płciowego człowieka, pełniącym kluczową rolę w utrzymaniu wewnętrznej homeostazy chemicznej organizmu poprzez wydalanie szkodliwych produktów przemiany materii w procesie filtracji osocza.

Nerki położone są w jamie brzusznej, w przestrzeni zaotrzewnowej na wysokości kręgów Th12-L2, przy czym nerka prawa położona jest nieco niżej. Nerkę otacza torebka tłuszczowa objęta powięzią nerkową Geroty, która spełnia funkcje podporowe, oraz rolę bariery dla rozprzestrzeniania się procesów nowotworowch i zapalnych.

W nerce można wyróżnić dolny i górny biegun, oraz powierzchnie przednią i tylną z wyraźną wnęką, do której wnikają tętnica nerkowa oraz nerwy, oraz z której wychodzą żyła nerkowa, moczowód i naczynia limfatyczne, tworząc razem korzeń nerki.

Zewnętrzną warstwę nerki stanowi kora nerki. Otacza ona rdzeń nerki zbudowany z piramid nerkowych i wnika głęboko pomiędzy piramidy tworzy kolumny nerkowe (kolumny Bertina), wydzielając w ten sposób z przestrzeni miedniczki kielichy nerkowe. Rdzeń otacza zatokę nerkową i ma postać stożkowatych skupisk tkanki tworzących piramidy nerkowe. Szczyty piramid uwypuklają się w dnie kielichów mniejszych i tworzą brodawki nerkowe. Kielichy mniejsze łączą się tworząc zazwyczaj trzy kielichy większe : górny, środkowy i dolny. Następnie kielichy łącza się tworząc miedniczkę nerkową, a ta zwężając się, daje początek moczowodowi w miejscu nazywanym połączeniem miedniczkowo-moczowodowym. Moczowód jest tubularnym narządem o grubej i umięśnionej ścianie i stosunkowo wąskim świetle. Ściana wszystkich elementów układu

zbiorczego, obejmującego kielichy, miedniczkę i moczowód zbudowana jest z łącznotkankowej błony zewnętrznej, błony mięśniowej i błony śluzowej. Błona mięśniowa moczowodu jest trójwarstwowa i warunkuje ruchy perystaltyczne przesuwające mocz z miedniczki do pęcherza.

Wymiary nerki a także jej budowa, zmieniają się wraz ze wzrostem dziecka. W okresie noworodkowym prawidłowe nerki osiągają wymiary ok. 5 cm długości w osi długiej, przy czym nerka lewa jest nieco większa. Stosunek masy nerek do masy ciała dziecka w tym okresie jest znacznie wyższy niż w wieku dorosłym. Do około 4 roku życia dziecka utrzymuje się płatowa budowa nerek, charakterystyczna dla okresu płodowego.

Nerka unaczyniona jest przez tętnicę nerkową, odchodzącą bezpośrednio od aorty. Tętnica nerkowa przed wniknięciem do nerki oddaje tętnice do nadnercza, miedniczki i moczowodu. Po osiągnięciu nerki rozdziela się na tętnice segmentarne (TS), pomiędzy którymi nie ma krążenia obocznego. Najwcześniej odłączającą się TS jest tętnica dochodząca do segmentu tylnego. W warunkach prawidłowych dochodzi ona do nerki (w odróżnieniu od pozostałych odgałęzi) do tyłu od miedniczki nerkowej. W przypadkach, gdy przebiega ona do przodu od miedniczki, może krzyżować i uciskać moczowód, stając się przyczyną przeszkody w odpływie moczu.

Spływ żylny nerki stanowią żyły segmentarne (ŻS), które łącząc się w kilka większych i ostatecznie tworzą żyłę nerkową. Pomiędzy żyłami poszczególnych segmentów obecne są liczne kolaterale, umożliwiające sprawne krążenie oboczne. Żyła nerkowa położona jest do przodu od tętnicy nerkowej. Anomalie unaczynienia są dość częstym zjawiskiem w nerce. Częstotliwość szacuje się na ok 25-40%. Najczęściej są to nadliczbowe TS.

2.2. Anatomia mikroskopowa.

Czynnościową i strukturalną jednostką nerki jest kanalik nerkowy (cewka nerkowa), który złożony jest z dwu różnych pod względem rozwojowym składowych – nefronu i cewki zbiorczej. Nefron jest elementem pochodzącym z tkanki mezenchymalnej nerki, zbudowanym z ciałka nerkowego mającego funkcję wydzielniczą oraz układu kanalików spełniających funkcję wyprowadzającą. Ciałko nerkowe zbudowane jest z kłębuszka nerkowego, czyli sieci naczyń włosowatych oraz otaczającej go torebki kłębuszka (torebki Bowmana), w której zbiera się mocz pierwotny. Dalsza część nefronu to tzw. główna część nefronu,która zbudowana jest z kanalika krętego bliższego (dawniej I-rzędowego), pętli nefronu (pętli Henlego) oraz kanalika krętego dystalnego (dawniej II-rzędowego).

Uchodzi ona do cewki zbiorczej, która na drodze do miedniczki nerkowej, łączy się z wieloma innymi cewkami tworząc większe przewody uchodzące na szczycie brodawek nerkowych. Opisana budowę mikroskopową nerki przedstawia Ryc. 1.

Ryc.1 Budowa mikroskopowa nerki.

(Netter FH. Atlas of human anatomy.4th ed. Philadelphia: Elsevier,2006.p.336)

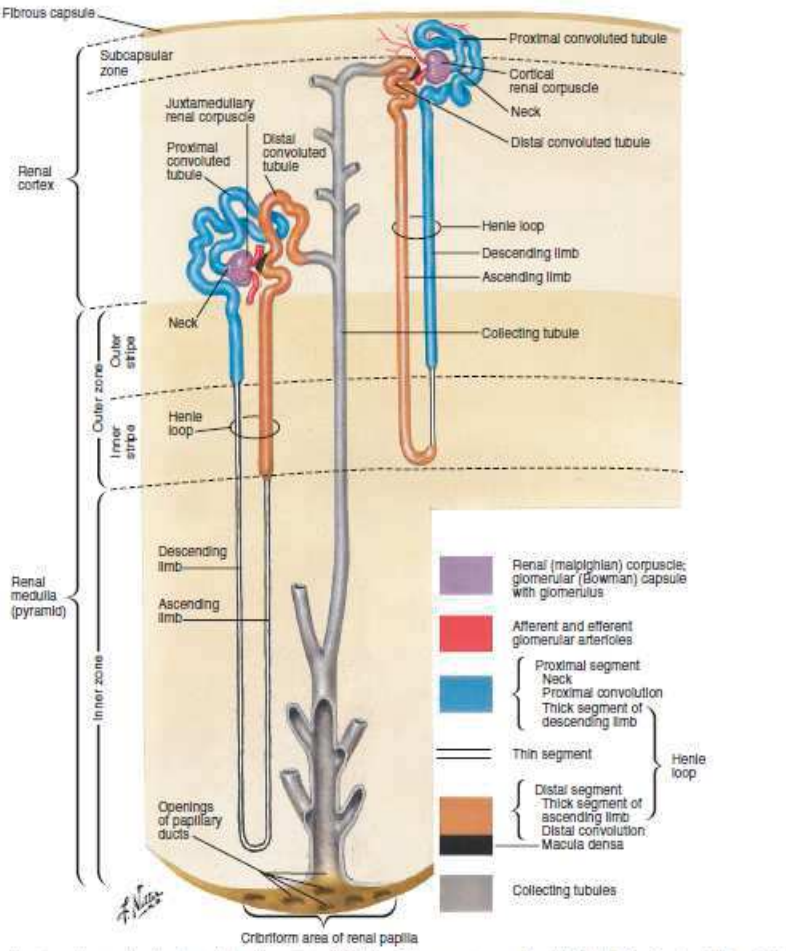


Figure 1-38 Renal nephron and collecting tubule. (From Netter FH. Atlas of human anatomy. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2006. p. 336.)

3. Embriologia.

Proces kształtowania się układu moczowego przebiega w etapach, w trakcie których wykształcają się kolejne struktury pełniące funkcję pierwotnych nerek oraz nerka ostateczna. Pierwszym etapem, pod koniec 3 tygodnia życia płodowego (ż.p.) jest

wykształcenie się z mezodermy pośredniej struktur zwanych grzebieniami moczowo-płciowymi, z których w dalszym rozwoju powstanie przednercze (*pronephros*), przypominające nerkę niższych kręgowców. Struktura ta, całkowicie nieczynna u człowieka, zanika na początku drugiego miesiąca życia płodowego. Pomiędzy 4 a 5 tygodniem ż.p., poniżej struktur przednercza powstaje śródnercze (*mesonephros*). Budowa śródnercza jest znacznie bardziej złożona. Posiada ono struktury kłębuszkowo-kanalikowe, zwane ciałkami nerkowymi które uchodzą do wspólnego przewodu zwanego przewodem Wolffa. Do ciałek nerkowatych wrastają naczynia tworząc kłębuszek nerkowy, w którym zachodzi przesączanie. W dalszych etapach rozwoju ze śródnercza powstanie najądrze a z przewodu Wolffa nasieniowód.
Kolejnym etapem rozwoju jest powstanie z mezodermy grzebieni moczowo-płciowych, położonych w ogonowej części zarodka, nerki ostatecznej (*metanephros*), co ma miejsce około 5 tygodnia życia płodowego. Z przewodu Wolffa uwypukla się pączek moczowodowy, który wzrastając w kierunku mezodermy rozpoczyna podziały dychotomiczne, wytwarzając kolejno: moczowód miedniczkę, kielichy, a dalej cewki zbiorcze i kanaliki. W procesie wrastania pączka moczowodowego w tkankę mezenchymalną, krytycznym momentem jest oddziaływanie na siebie obu struktur, z udziałem złożonej, dynamicznej sygnalizacji, które poprzez wzajemną stymulację doprowadza do prawidłowego wykształcenia struktury nerki.

Najistotniejszym elementem inicjującym ten proces, są czynniki transkrypcyjne LIMI1, PAX2 oraz SIMI1 oraz geny wchodzące w skład ścieżki sygnalizacyjnej RET-GDNF-GFRα1 (43). GDNF (Czynnik Neurotroficzny Pochodzenia Glejowego) wydzielany jest przez mezodermę sznurów nerkotwórczych i aktywuje RET (receptory kinazy tyrozynowej) rozmieszczone w przewodzie śródnerczowym. Czynnikami regulatorowymi dla tego procesu są czynniki transkrypcyjne EYA1, PAX2 i FOXC. Powoduje to wytworzenie pączka moczowodowego i jego wzrost oraz wnikanie w tkankę mezenchymy nerkotwórczej . W ten sposób zakończenie pączka moczowodowego stymuluje mezenchymę do różnicowania, powodując konwersję części tkanki mezenchymalnej w komórki nabłonka, a w konsekwencji powstanie struktur kłębuszka nerkowego. Pod wpływem tej indukcji dochodzi do podziału populacji komórek mezenchymalnych na 2 subpopulacje, z których w dalszym rozwoju nerki powstają komórki nabłonkowe i tkanka śródmiąższu (44).

Proces podziału pączka moczowodowego i różnicowania mezenchymy z wytworzeniem kłębuszka kontrolowany jest przez te same czynniki, które brały udział w

inicjacji procesu oraz dużą grupę czynników, których lista w ostatnim czasie powiększa w związku z nowymi badaniami naukowymi. Proces ten jest wielokrotnie powtarzany w czasie rozwoju nerki, w wyniku czego starsze nefrony, o bardziej zróżnicowanej strukturze znajdują się w wewnętrznych częściach nerki a młodsze rozwojowo w jej zewnętrznych partiach.

Około 13-15 tygodnia życia płodowego rozpoczyna się produkcja moczu. W tym czasie liczba nefronów stanowi około 20% liczby ostatecznej. Podziały układu zbiorczego trwają do około 22 tygodnia życia, a po tym czasie dalszy rozwój następuje już tylko poprzez rozrost obwodowo położonych odgałęzień układu zbiorczego. Dojrzewanie struktur nerki trwa jeszcze w okresie postnatalnym do około 12 rż, ale proces nefrogenezy kończy się w 34 Hbd. Wskutek rozwoju, kłębuszek, pętle Henlego, cewki bliższe i dalsze powstają z mezodermy nerkotwórczej, a cewki zbiorcze, kielichy, miedniczka i moczowód z pączka moczowodowego przewodu Wolffa (44).

Rozwój moczowodu, mającego pierwotnie postać sznura komórek pozbawionego światła, można zaobserwować do około 28 dnia życia płodowego, kiedy to pojawia się światło moczowodu. Uzyskuje on drożność między 25 - 30 dniem życia płodowego. Wydaje się, że w trakcie dalszego rozwoju dochodzi w moczowodzie do co najmniej jednego przejściowego zarośnięcia światła i ponownej rekanalizacji między 31 i 41 dniem życia płodowego (44). Proces rekanalizacji rozpoczyna się w połowie długości moczowodu i postępuje w kierunku dogłowowym i doogonowym jednocześnie, obejmując cały moczowód.

Proces nefrogenezy, z uwagi na skomplikowaną sieć sygnalizacyjną, wymaga właściwej homeostazy mikrośrodowiska, w którym zachodzi. Wszelkie zaburzenia pojawiające się w trakcie trwania tego procesu powodują powstanie nieprawidłowości rozwojowych, których nasilenie zależne będzie od czasu trwania zaburzenia i jego ciężkości.

4. Patofizjologia.

Rozważając patofizjologię nerki dotkniętej wodonerczem wrodzonym, trzeba mieć na uwadze fakt, iż proces patologiczny współwystępując z rozwojem narządu zaburza jego przebieg. Zaburzenie różnicowania tkanek pod wpływem urazu jakim jest przeszkoda podmiedniczkowa nerki płodu, jest cechą charakterystyczną dla WW, i nie występuje w innych postaciach wodonercza. Większość zmian powstałych w tym mechanizmie jest

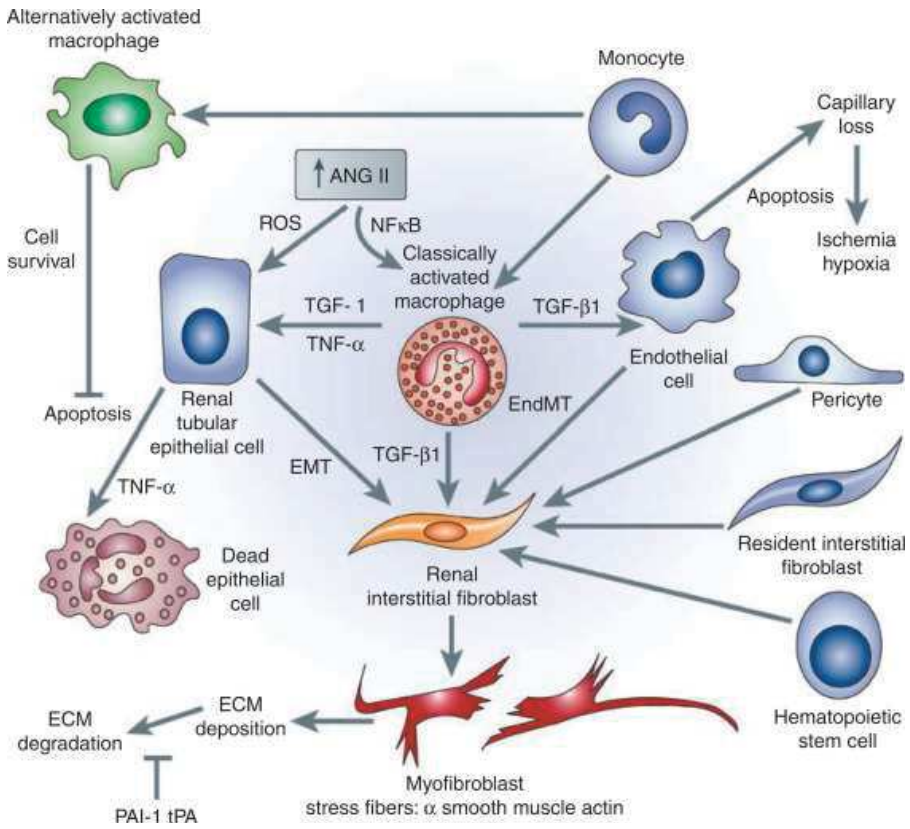
procesem nieodwracalnym. Stopień nasilenia zmian warunkowany jest przez wiele czynników, wśród których najistotniejszymi są moment pojawienia się zaburzenia odpływu oraz jego nasilenie (44). Im wcześniej dojdzie do takiego zaburzenia, tym możliwości rozwoju nerki są mniejsze, a efektem tego procesu jest mniejsza liczba nefronów i opóźnienie ich dojrzewania (44). Obserwuje się zmiany zarówno dyskretne jak i bardzo nasilone. Zaburzenia strukturalne manifestują się zniekształceniem architektury tkanki i zaburzeniami ilościowymi jej elementów, a kiedy powstające zaburzenia rozwojowe dają obraz dezorganizacji strukturalnej nerki z obecnością pierwotnych form tkanki nerkowej, są one tożsame z dysplazją. Nawet niewielkie zmiany, takie jak włóknienie śródmiąższowe, oraz nieprawidłowości w budowie cewek i kłębuszków mają istotne znaczenie dla funkcji narządu.

Zaburzenie odpływu moczu z UKM powoduje wzrost ciśnienia wewnątrzmiedniczkowego, które przenosi się na kanaliki zbiorcze i cewki docierając do kłębuszka. Wzrost ciśnienia w przestrzeni Bowmana powoduje ucisk na naczynia kłębuszka. Rozwój struktury kłębuszków jest skomplikowanym procesem ściśle uzależnionym od interakcji mezenchymy i nabłonka, przez co jest on bardzo wrażliwy na zewnętrzne czynniki uszkadzające. Najczęściej spotykane są kłębuszki nieprawidłowe, hipoplastyczne, czasem również znacznie powiększone. Uraz mechaniczny powodowany przez nadciśnienie w układzie zbiorczym uruchamia złożoną kaskadę reakcji komórek poszczególnych elementów tkanki nerkowej. Pod wpływem zastoju w drogach moczowych i następowego poszerzania i rozciągania cewek, dochodzi do uruchomienia kaskady zdarzeń, powodujących aktywację układu renina-angiotensyna oraz uszkodzenie cewek poprzez apoptozę komórek nabłonka i infiltrację śródmiąższu nerki przez makrofagi. Pod wpływem nadciśnienia w drogach moczowych dochodzi do gromadzenia się monocytów, które ulegają transformacji do makrofagów w dwóch równoległych mechanizmach aktywacji. Z części populacji powstają makrofagi aktywowane klasycznie, będące pośrednią przyczyną uszkodzenia cewek, oraz aktywowane alternatywnie, których działaniem jest ochrona komórek nabłonka cewek. Makrofagi klasycznie aktywowane uwalniają TGFbeta1 i TNFalfa. Pod wpływem TGFbeta1 komórki nabłonka cewek wchodzą w fazę apoptozy bądź ulegają transformacji do fibroblastów. Angiotensyna II stymuluje produkcję jądrowego czynnika kappa B (NFkB), który wzmaga infiltrację śródmiąższu przez makrofagi oraz powoduje powstawanie reaktywnych form tlenu (ROS) które pogłębiają uszkodzenie cewek. Jednocześnie dochodzi do nagromadzenia się fibroblastów powstających przez proliferację tych komórek obecnych w śródmiąższu oraz

w procesie transformacji nabłonkowo-mezenchymalnej komórek cewek (44). Apoptoza oraz transformacja komórek nabłonka cewek prowadzi do zaniku naczyń kapilarnych i w konsekwencji do niedokrwienia i niedotlenienia nerki. Lokalne perycyty oraz napływające komórki macierzyste układu krwiotwórczego również ulegają różnicowaniu w fibroblasty, które pod wpływem różnych czynników sygnalizacyjnych takich jak chemokiny i cytokiny (TGFbeta1), wytwarzanych przez komórki cewek i śródmiąższu, produkują „włókna stresu" i ulegają dalszemu różnicowaniu w miofibroblasty, co powoduje przyrost macierzy pozakomórkowej i postępujące zwłóknienie śródmiąższu. Nasilenie procesu powodowane jest również poprzez zmniejszenie degradacji macierzy zewnątrzkomórkowej na drodze wzrostu aktywacji PAI-1 i tPA (44). Nagromadzenie się produktów fibroblastów i macierzy pozakomórkowej w śródmiąższu powoduje funkcjonalną dezintegrację struktur tkanki nerki poprzez zaburzenie interakcji międzykomórkowych. Konsekwencją zaburzeń regulacji jest proces zapalny widoczny w badaniu skrawków nerki wodonerczowo zmienionej w postaci nacieków zapalnych. Interakcje międzykomórkowe w uropatii zaporowej przedstawia Ryc.2

Ryc. 2 Interakcje międzykomórkowe w uropati zaporowej.

(Chevalier RL, Forbes MS, Thornhill BA. Ureteral obstruction as a model of renal interstitial fibrosis and obstructive nephropathy. Kidney Int2009;75:1145–52.)



Skróty: ANG II- angiotensyna II, ROS- reaktywne formy tlenu, NfκB- czynnik jądrowy kappa b, TGF-1- transformujący czynnik wzrostu 1, TGFβ1- transformujący czynnik wzrostu beta 1, TNFα – czynnik martwicy nowotworu, EndMT- transformacja nabłonkowo-mezenchymana, PAI-1- inhibitor aktywacji plazminogenu, tPA- tkankowy aktywator plazminogenu, ECM- macierz pozakomórkowa.

5. Wodonercze – definicja i klasyfikacje.

Wodonercze, zgodnie z jego klasyczną definicją jest zaburzeniem wypływu moczu z miedniczki nerkowej, które prowadzi do wzrostu ciśnienia w UKM i powiększenia jego objętości, co w konsekwencji doprowadzić może do postępującego i nieodwracalnego uszkodzenia miąższu nerki i do utraty jej funkcji.

W odróżnieniu od wodonercza, będącego następstwem przeszkody w odpływie moczu, istnieje wiele nieprawidłowości w budowie nerki, które manifestują się poszerzeniem obrazu UKM w badaniach obrazowych bez współwystępowania wzrostu ciśnienia wewnątrz UKM. Są to np.: uchyłek kielicha mniejszego, wrodzone poszerzenie kielicha mniejszego, Zespół Fraleya, megacalicosis oraz pielektazja. Te zaburzenia nie spełniają założeń definicji wodonercza.

Peters zaproponował uznanie braku spodziewanego rozwoju funkcjonalnego nerki za wyznacznik przeszkody na równi z upośledzeniem odpływu moczu. Taka definicja jest świeżym spojrzeniem na problem i zdecydowanie poszerza grupę pacjentów, wobec których zasadne będzie wcześniejsze zastosowanie leczenia chirurgicznego. Pomimo jej innowacyjności, jest ona wciąż oparta na ocenie retrospektywnej, nie dając możliwości rozpoznania wodonercza, zanim zmiany w czynności nerki staną się widoczne w badaniach czynnościowych.

Pomimo zmieniających się sposobów definiowania WW sposoby klasyfikacji, stworzone dla określenia przyczyny WW, oceny stopnia zaawansowania, oraz monitorowania i porównywania wyników leczenia, pozostają względnie stałe. Przyczyny wodonercza wrodzonego można podzielić na dwie grupy:

1. **<u>Przyczyny wewnątrzpochodne</u>**

- zwężenie połączenia miedniczkowo-moczowodowego
- zwężenie moczowodu
- adynamiczny bliższy odcinek moczowodu
- zastawki moczowodu
- hipoplazja moczowodu z zastąpieniem mięśni gładkich włóknami kolagenu, powodująca upośledzenie perystaltyki

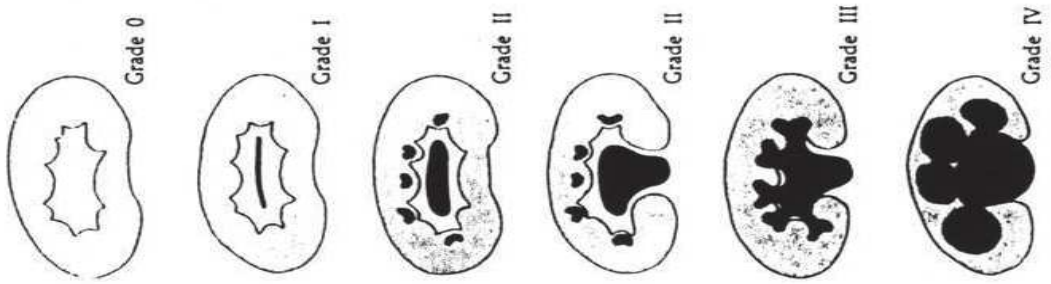
- moczowód płodowy

2. **<u>Przyczyny zewnatrzpochodne</u>**

- naczynia dodatkowe
- wysokie odejście moczowodu
- wrodzone wady nerki, jak nerka podkowiasta lub podwójna

Podstawowym narzędziem diagnostycznym wykorzystywanym do oceny nerek i oceny stopnia ciężkości wodonercza jest badanie ultrasonograficzne. Klasyfikacja stopnia zaawansowania WW używana w Europie opiera się na pomiarze wymiarów miedniczki, natomiast w USA szeroko stosowany jest system klasyfikacji ustalony przez SFU (Towarzystwo Urologii Płodowej). Ryc.3 przedstawia tę klasyfikację.

Ryc. 3 Klasyfikacja wg SFU zaawansowania WW na podstawie badania USG.



Stopień	Układ kielichowo-miedniczkowy	Grubość miąższu
0	Bez zmian	Prawidłowa
I	Nieznacznie poszerzenie	Prawidłowa
II	Mierne poszerzenie, miedniczka nie przekracza granic nerki, nieznacznie poszerzone kielichy	Prawidłowa
III	Wyraźne poszerzenie, miedniczka przekracza granice nerki, kielichy poszerzone	Prawidłowa
IV	Bardzo duża miedniczka, duże kielichy	Zmniejszona

6. Obraz kliniczny, diagnostyka i postępowanie.

Wprowadzenie ultrasonografii do diagnostyki prenatalnej diametralnie zmieniło obraz kliniczny wodonercza. Obecnie znaczna większość wad układu moczowego rozpoznawana jest prenatalnie (6), w związku z czym wzrosła liczba pacjentów klinicznie bezobjawowych, z cechami uropatii zaporowej w badaniach obrazowych. Jednocześnie

nie zwiększyło to rozpoznawalności WW a jedynie spowodowało szybszą jego diagnostykę (61). W związku z dużym odsetkiem poszerzeń UKM w badaniach prenatalnych które ustępują samoistnie jeszcze w życiu płodowym lub bezpośredni po urodzeniu, uznano za zasadne określanie tych poszerzeń mianem pielektazji, które nie niesie sugestii patologii i nie jest równoznaczne z WW.

W klasycznym obrazie klinicznym WW, szczególnie w najmłodszej grupie wiekowej, występują: badalny guz jamy brzusznej, nawracające ZUM, bóle brzucha oraz krwiomocz. U dzieci starszych, poza powyższymi, można zaobserwować: niedorozwój fizyczny, niską masę ciała, utratę łaknienia, nawracające bóle kolkowe, oraz nadciśnienie tętnicze.

W okresie prenatalnym diagnostyka układu moczowego jest ograniczona do kilku metod badania, z których podstawową jest badanie ultrasonograficzne. Jest ono niezwykle cenne, ponieważ jest badaniem małoinwazyjnym, pozwala dobrze zobrazować układ moczowy płodu, umożliwia wstępną ocenę stopnia zaawansowania zmian w nerce, oraz bezpieczne monitorowanie płodu.

Prenatalne rozpoznanie poszerzenia UKM, w okresie kiedy zaczęto wykonywać diagnostykę ultrasonograficzną płodu, było wskazaniem do leczenia chirurgicznego. Z czasem, proces diagnostyczny zaczął w coraz większym stopniu opierać się na obserwacji i badaniach czynnościowych, odsuwając w czasie decyzję o zabiegu. Wiązało się to z obserwacjami dotyczącymi samoistnej poprawy stanu nerki u części pacjentów (nawet u 60-80%), oraz doniesień o braku ewidentnej progresji choroby w kolejnej grupie pacjentów (19, 20). Pojawiły się również badania wskazujące na istnienie wodonercza czynnościowego, nie będącego wykładnikiem anatomicznej przeszkody podmiedniczkowej , a wynikającego z zaburzeń perystaltyki miedniczki (62). Powyższe obserwacje stały się powodem do przeprowadzenia analizy prenatalnych badań ultrasonograficznych, na podstawie której ustalono zakresy poszerzenia miedniczki w wymiarze przednio tylnym (A-P) powyżej których poszerzenie uznawane jest za patologiczne w odniesieniu do wieku ciążowego.

- I trymestr > 4 mm
- II trymestr >7 mm
- III trymestr >10 mm

W 2009 roku Polskie Towarzystwo Nefrologów Dziecięcych (PTND) opublikowało „Zalecenia dotyczące postępowania z noworodkiem i niemowlęciem z prenatalnym podejrzeniem wady wrodzonej układu moczowego”. Opracowano w nich zakresy norm

wielkości miedniczki płodu, które przedstawiono poniżej:

- < 24. tygodnia ciąży szerokość przednio – tylna (A-P) miedniczki nie powinna przekraczać 5mm, wartość większa obliguje do kontrolnej oceny układu moczowego płodu w 3. trymestrze ciąży (po 28. tygodniu).
- > 28. tygodnia ciąży szerokość przednio – tylna (A-P) miedniczki nie powinna przekraczać 8mm, wartość większa obliguje do kontrolnej oceny układu moczowego u noworodka w 3 – 5 dobie życia i w 4 – 6 tygodniu życia.
- Szerokość miedniczki w wymiarze A-P ponad 10mm w każdym czasie trwania ciąży obliguje do kontrolnej oceny układu moczowego u noworodka w 1 - 5 dobie życia i/lub w 2 – 4 tygodniu życia oraz pogłębienia diagnostyki pourodzeniowej zgodnie z zaleceniami urologa / nefrologa dziecięcego.
- Poszerzenie kielichów ponad 4mm ze współistniejącym poszerzeniem miedniczki w wymiarze A-P ponad 5mm – jak powyżej.

Korelacja między stopniem poszerzeniem UKM u płodu a wystąpieniem wodonercza nie jest do końca jasna. Liczne badania wykazały, że poszerzenie UKM nie zawsze jest dobrym wskaźnikiem obecności przeszkody podmiedniczkowej, ponieważ w dużej liczbie przypadków poszerzenie ustępuje samoistnie w toku dalszej obserwacji. Przyczyniło się to do pojawienia się terminu pielektazja, oznaczającego poszerzenie UKM płodu, bez jednoznacznego wskazania na patologiczne podłoże. Drugim nowym terminem jest Sonographically Evident Renal Pelvis (SERP), będący w zasadzie określeniem pielektazji wzbogaconym o ocenę dodatkowych elementów układu moczowego (63). Stopień zaawansowania wodonercza u płodu, określa się w skali, zaproponowanej przez SFU i przedstawionej w rozdziale 5 (64).

W okresie prenatalnym, poza badaniem ultrasonograficznym, wykonywana jest również diagnostyka inwazyjna polegająca na nakłuciu pęcherza płodu bądź miedniczki, celem analizy składu moczu. Analiza ta, polegająca na ocenie w moczu poziomu sodu, chloru, wapnia, białka, beta-2-mikroglobuliny i osmolarności jest bardzo ważnym parametrem rokowniczym. Taka diagnostyka zarezerwowana jest jedynie dla płodów z ciężką postacią wodonercza obustronnego, lub jedynej nerki. Zabieg ten uzupełniony założeniem przecieku miedniczkowo-owodniowego może mieć również znaczenie terapeutyczne.

Postępowanie postnatalne uległo wyraźnym zmianom, dzięki wczesnej diagnostyce prenatalnej. Wobec pojawienia się dużej grupy bezobjawowych pacjentów z prenatalnie rozpoznanym i potwierdzonym postnatalnie poszerzeniem UKM, pojawiło się pytanie o

właściwy schemat diagnostyczno – terapeutyczny. Trudności w jednoznacznej ocenie obecności przeszkody, wysoki odsetek samoistnych normalizacji obrazu nerki oraz niepokój związany z narażeniem małego pacjenta na inwazyjna diagnostykę zaowocowały w ostatnich latach tendencją do postępowania zachowawczego kończąc niejako epokę wczesnych interwencji chirurgicznych.

Pierwszym badaniem wykonywanym w ramach diagnostyki postnatalnej jest badanie ultrasonograficzne, które powinno być wykonane w 3-4 dobie życia dziecka, z uwagi na fizjologiczną w pierwszych 2 dobach życia oligurię. Kolejne badanie kontrolne powinno odbyć się w drugim miesiącu życia. Na podstawie zaleceń PTND za istotne poszerzenie UKM, wymagające monitorowania, uznaje się poszerzenie miedniczki nerkowej w projekcji A-P powyżej 5mm w 3 - 7 dobie życia i 10mm w 4 – 6 tygodniu lub później. Innym kryterium rozpoznania WW jest stosunek grubości miąższu nerkowego do wielkości miedniczki nerkowej. Wartości poniżej 1,6 sugerują obecność istotnej przeszkody podmiedniczkowej.

Dynamiczne badanie ultrasonograficzne nerek z podaniem diuretyku w trakcie badania pozwala na ocenę obecności przeszkody podmiedniczkowej. Polega ono na podaniu furosemidu wraz ze wstępną oceną nerki i UKM i kolejnych pomiarach w odpowiednich odstępach czasowych. W przypadku podaży doustnej wykonuje się badanie w czasie „0”, po 20-30 min i po 60-90 min, natomiast w sytuacji podaży dożylnej – w czasie „0”, po 10-15 min i po 60-90 min. Poza typową oceną struktur nerki oceniany jest przyrost wymiaru A-P miedniczki. W przypadku zwiększenia się tego wymiaru dwukrotnie uznajemy test za dodatni rozpoznając przeszkodę podmiedniczkową.

Kolejną metodą oceny ultrasonograficznej wodonercza jest oznaczenie Hydronephrosis Index (HI), dzięki któremu, można przedstawić wielkość miąższu nerki jako odsetek pola powierzchni miąższu do pola powierzchni całej nerki (miąższ z UKM) w największym jej wymiarze (65, 66, 67). Jest to metoda uwzględniająca proces wzrastania nerki i umożliwiająca monitorowanie nawet niewielkich zmian w obrazie wodonercza. W 1996 roku Cost et al wykazał, że wymiar powierzchni miąższu nerki w największym jej przekroju podłużnym koreluje z UPN (68). Wadą tej metody jest zależność wyniku od precyzyjnego wyznaczenia przekroju nerki.

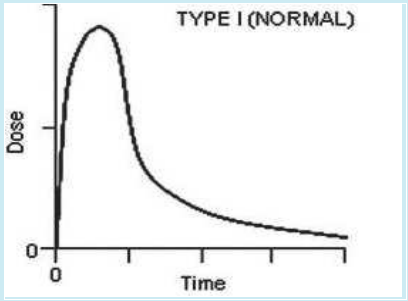
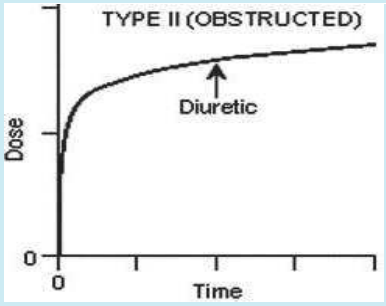
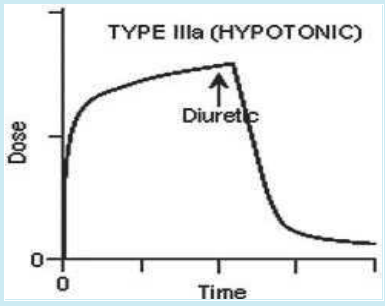
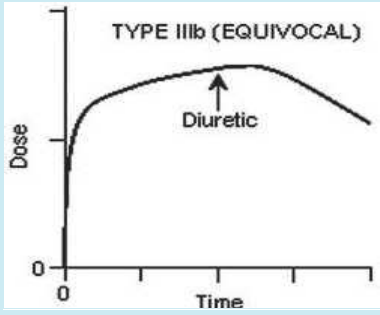
Dzięki wprowadzeniu badania ultrasonograficznego z funkcją Doppler, możliwe stało się ustalenie współczynnika oporności RI , będącego ilorazem różnicy pomiędzy maksymalnym przepływem skurczowym a najmniejszym przepływem rozkurczowym i maksymalnego przepływu skurczowego (69, 70). Opisuje on zależność zmniejszenia

przepływu krwi przez nerkę i pogorszeniu jej funkcji od wzrostu oporu naczyniowo-nerkowego. Wartości RI > 0,7 świadczy o obecności przeszkody podmiedniczkowej w populacji dorosłych. Potrzeba jednak dalszych badań aby ustalić normy dla populacji pediatrycznej (7). RI jest zależny od wieku a jego wartość u zdrowych niemowląt wynosi często >0,70 (70, 71, 72). El-Shokeir et al. ocenił RI jako słaby czynnik rokowniczy co do UPN pooperacyjnego (73). Z uwagi na dużą zmienność nie jest stosowany standardowo u dzieci (69).

Równie ważnym elementem diagnostyki WW jest badanie renoscyntygraficzne nerek. Standardem jest wykonywanie badania czynnościowego (DTPA, EC czy MAG-3 znaczonego Technetem) celem oceny czynności nerki i stopnia zaburzeń odpływu moczu z UKM. Są to znaczniki o podobnych właściwościach. Tc – 99m DTPA (Dietylenotriaminopentooctan) jest radiofarmaceutykiem, który podlega wyłącznie filtracji przez kłębuszki nerkowe. Jego biologiczny okres półtrwania wynosi 2,5 h, a wskaźnik ekstrakcji w nerce to ok 10-20% w nerce dojrzałej (74). Łatwo przenika poza łożysko naczyniowe powodując wysoką aktywność tła pozanerkowego. Dlatego też nie jest to dobry preparat do wykonywania badania u niemowląt u których ta przestrzeń jest stosunkowo duża (75, 76). Tc – 99m MAG3 (Merkaptoacetyltriglicyna) to radiofarmaceutyk podlegający prawie wyłącznie sekrecji kanalikowej (97%) w kanalikach bliższych. Biologiczny okres półtrwania wynosi 4h a wskaźnik ekstrakcji w nerce dojrzałej to ok 60% (74). Ponieważ pozostaje on prawie wyłącznie wewnątrznaczyniowo, pozwala na uzyskanie dobrej jakości obrazowania oraz mniejszą aktywność tła. Uważany za korzystniejszy u pacjentów z niską funkcją nerek i lub znaczną jej niedojrzałością.
Tc – 99m EC (Etylendicysteina) jest radiofarmaceutykiem, który podlega sekrecji kanalikowej oraz w mniejszym stopniu filtracji kłębuszkowej. Jego wskaźnik ekstrakcji w nerce dojrzałej to nawet 70% (74). Pozwala on na uzyskanie wysokiej jakości obrazów z uwagi na niską aktywność tła. Korzystny w sytuacji niedojrzałości nerki a także jej niskiej funkcji. W niektórych sytuacjach stosuje się również badanie renoscyntygraficzne statyczne (DMSA) pozwalające na ocenę objętości czynnego miąższu nerki i wielkości ubytków. Badanie renoscyntygraficzne zaleca się wykonywać najwcześniej w 6-8 tygodniu życia z uwagi na proces dojrzewania nerek, który w tym okresie postępuje najintensywniej. Ma ono na celu określenie względnej funkcji nerki wodonerczowo zmienionej, czyli jej udziału w oczyszczaniu, oraz potwierdzić i ocenić stopień zaburzenia odpływu z UKM poprzez określenie T1/2 czyli czasu potrzebnego do wydalenia 50% pochłoniętego środka, który w warunkach fizjologicznych nie przekracza 10 minut.

Renoscyntygrafia dynamiczna wykonywana jest zwykle z dodatkowym obciążeniem furosemidem (test furosemidowy), co umożliwia weryfikację zaburzeń odpływu, zwiększając specyficzność tego badania przy zachowaniu jego wysokiej czułości. Popularnym schematem stosowania furosemidu jest podanie go w momencie badania F0 lub 15 min przed badaniem F-15. Technika ta pozwala na skrócenie ekspozycji i poprawę drenażu pod koniec badania (75). Obserwuje się 4 typy krzywych. Ich charakterystyki przedstawiono w Tabeli 1. Zarówno czas T1/2, jak i udział w oczyszczaniu nerki zmienionej wodonerczowo, nie mogą być samodzielnym kryterium rozpoznania przeszkody podmiedniczkowej. Dane z badania muszą być ocenione w odniesieniu do pozostałych wyników i obrazu klinicznego. Wynika to z faktu, iż badanie renoscyntygraficzne obarczone jest znacznym ryzykiem błędu, z powodu dużej wrażliwości na czynniki endo- i egzogenne, które mogą w znacznym stopniu modyfikować przebieg i wynik badania.

Tabela 1. Rodzaje krzywej renograficznej.

Typ krzywej	Opis przebiegu	Zapis krzywej
1	szybko wzrastająca krzywa i szybko opadająca po podaniu środka diuretycznego – fizjologiczna.	
2	powoli wzrastająca krzywa bez zmian kształtu po podaniu środka diuretycznego – sugeruje przeszkodę podmiedniczkową.	
3	początkowo wzrastająca krzywa, która szybko opada po podaniu środka diuretycznego – sugeruje bezprzeszkodowe poszerzenie.	
4	początkowo wzrastająca krzywa, która po podaniu środka diuretycznego nie opada szybko ani nie wzrasta – niejednoznaczna.	

Urografia diuretyczna oraz Test Whitaker'a to grupa badań stosowanych stosunkowo rzadko, ale nadal obecnych w diagnostyce WW (77).

Wprowadzony przez Whitaker'a test ciśnieniowo-przepływowy jest inwazyjnym badaniem polegającym na pomiarze ciśnienia wewnątrz miedniczki nerkowej z pomocą cewnika

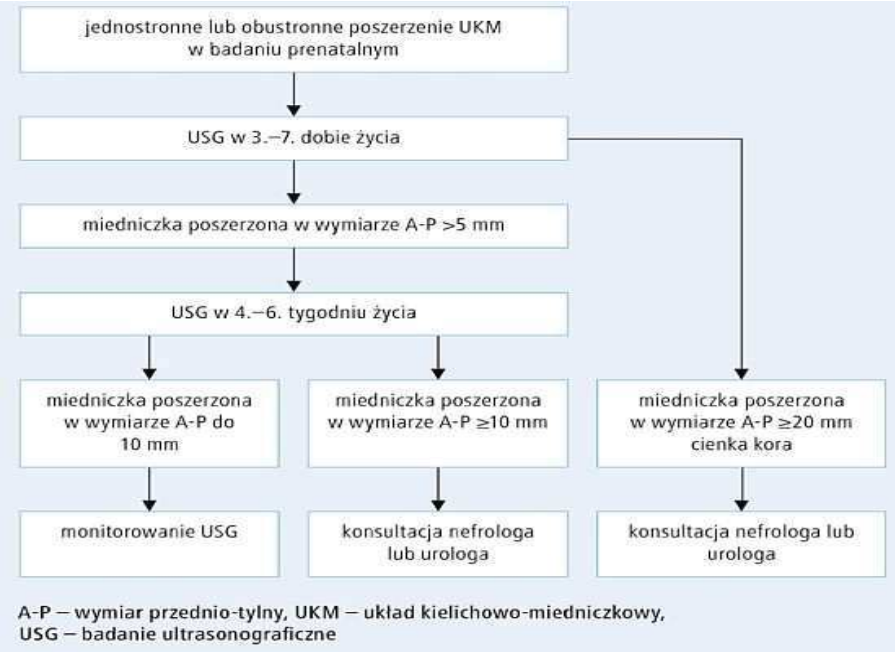
pielostomijnego podczas wypełniania miedniczki płynem infuzyjnym ze stałą, określoną prędkością. Ciśnienie powyżej 15 cm słupa wody uznane jest za objaw przeszkody podmiedniczkowej. Według wielu autorów test ma wysoką czułość, jednakże trudne do ustalenia normy określające prawidłowe ciśnienia wewnątrz miedniczki nerkowej u dzieci w różnym wieku, a przede wszystkim inwazyjność testu sprawiły, że ma on znaczenie raczej historyczne.

Urografia diuretyczna polega na dożylnym podaniu nefrotropowego środka kontrastowego, a następnie wykonuje się zdjęcia w odstępach czasowych, od momentu podania środka. Pozwala ona na uwidocznienie całych dróg moczowych, a szczególnie UKM i przejścia miedniczkowo-moczowodowego. Zaletą jest niski koszt badania, jednak posiada liczne wady takie jak stosowanie promieniowania jonizującego, obrazowanie tylko w jednej płaszczyźnie i zależność od wydolności nerek.

Urografia tomografii komputerowej (uro-TK) i urografia rezonansu magnetycznego (hydroMRI) to stosunkowo nowe techniki obrazowania, a w przypadku MRI również rejestracji czynności nerek. Pozwalają one na bardzo dobre obrazowanie całego układu moczowego z możliwością oceny trójwymiarowych obrazów. Niestety poza wysokimi kosztami badań i nadal niewielką ich dostępnością, obie metody badania wymagają w przypadku części pacjentów pediatrycznych znieczulenia do badania co zwiększa koszty i niesie za sobą większe ryzyko dla procedury (78, 79). Dodatkowo badanie TK naraża pacjenta na bardzo dużą dawkę promieniowania.

W literaturze można spotkać szereg propozycji algorytmów postępowania diagnostyczno-terapeutyczego u dzieci z rozpoznaniem WW (80). Obecnie powszechnie akceptowane i stosowane w kraju postępowanie z dziećmi z WW oparte jest na algorytmie opracowanym przez Klinikę Urologii IP CZD, opartym na wynikach badań ultrasonograficznych i renoscyntygraficznych (Ryc. 4).

Ryc.4 Schemat postępowania z dzieckiem z prenatalnie rozpoznanym poszerzeniem UKM opracowany przez Klinikę Urologii IP CZD



7. Techniki operacyjne.

Choć pierwsze wzmianki dotyczące wodonercza pojawiały się w pierwszej połowie XIV wieku, to pierwszym pełnym makroskopowym opisem wodonercza było dzieło Pierre'a Rayer'a o tytule „Traité des maladies des reins" opublikowane w 1839r. Zawierało ono opis nieprawidłowości w budowie nerki jako prawdopodobną przyczynę wodonercza, a także metody leczenia. Pierwsza plastyka zmienionej wodonerczowo miedniczki przeprowadzona została w 1886 roku przez Trendelenburga, rozpoczynając historię leczenia wodonercza, której rozkwit przypadł na wiek XX (30). Mnogość technik i ich doskonalenie, doprowadziło do wyodrębnienia trzech grup metod operacyjnych. Pierwsza to techniki wykorzystujące płat wytworzony z miedniczki, w celu wykonania plastyki poszerzającej zwężenie. Druga to zabiegi z przecięciem zwężenia i pozostawieniem cewnika szynującego na okres gojenia. Trzecia grupa to zabiegi polegające na wycięciu miejsca zwężenia z fragmentem miedniczki i moczowodu oraz ponownym, szerokim zespoleniem tych struktur, których przykładem jest opisana powyżej, jedna z najpopularniejszych technik operacyjnych - operacja Andersona-Hynesa

przedstawiona na rycinie 5 (30, 44, 81).

Ryc. 5 Schemat pieloplastyki wg Andersona-Hynesa.

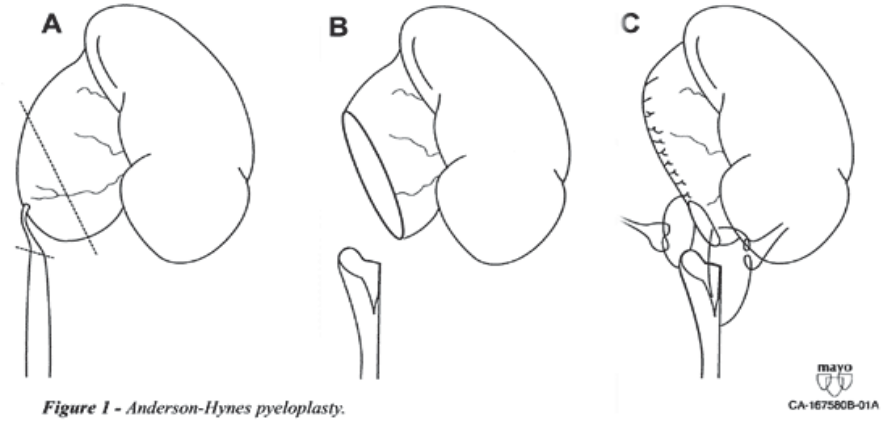


Figure 1 - Anderson-Hynes pyeloplasty.

8. Markery biochemiczne.

Na podstawie doniesień prezentowanych w literaturze medycznej w ostatnich latach, dotyczących procesów patofizjologicznych w nerce wodonerczowo zmienionej, wyselekcjonowano cztery markery : TGFbeta1, NGAL, L-FABP, RBP-4, których obecność w moczu może sugerować aktywny proces uszkadzania nerki.

Zgodnie z doniesieniami, poziom stężenia wymienionych substancji w moczu pobranym z miedniczki jak i z pęcherza, w populacji dzieci z obturacją dróg moczowych, jest znamiennie wyższy niż w grupach kontrolnych (44, 45, 46, 49, 50, 53, 54, 55, 82) . Poniżej przedstawiono charakterystykę wybranych substancji.

8.1. Transformujący czynnik wzrostu beta 1 (TGF β1)

To plejotropowy związek o cechach charakterystycznych zarówno dla cytokin jak i czynników wzrostu, należący do nadrodziny transformujących czynników wzrostu. Związek ten ma zdolność kontrolowania wzrostu komórkowego, proliferacji, apoptozy oraz wpływa na produkcję macierzy zewnątrzkomórkowej. Ma on również wpływ na regulację aktywności RAS. Zaburzenie odpływu z UKM powoduje wzrost ekspresji TGF β1, który z kolei aktywując alternatywną drogę transformacji komórek nabłonka cewek, promuje

proces włóknienia śródmiąższu. Na podstawie wstępnych badań wykazano jego związek ze zmianami w nerce na poziomie molekularnym, histologicznym i funkcjonalnym. Stężenia w tego czynnika w moczu są kilkukrotnie wyższe u pacjentów z uszkodzeniem nerek - w tym w uropatii zastoinowej – niż u osób zdrowych i korelują ze stopniem nasilenia zmian (90% czułości) (18, 44, 47, 50, 52, 53, 54, 55, 82).

8.2. Lipoklina neutrofilowa zwizana z żelatynazą (NGAL)

Jest to białko sekrecyjne należące do rodziny lipokalin, występujące w ziarnistościach granulocytów obojętnochłonnych. Jest obecne w wielu narządach i produkowane przez różne tkanki. W nerce wydzielane jest przez komórki wstępującego ramienia pętli Henlego w niewielkich stężeniach. Uwalnianie tej lipokaliny w większych stężeniach ma miejsce trakcie stresu komórkowego w nerkach. Komórki nabłonka cewek bliższych pod wpływem czynników uszkadzających zwiększają jej syntezę. Wydaje się, że pełni ona rolę czynnika stymulującego powstanie nowych komórek nabłonka w odpowiedzi na uszkodzenie oraz funkcję protekcyjną w stosunku do komórek tego nabłonka jako antyoksydant. Jest silnie związana ze spadkiem funkcji nerki u osób z niedokrwiennym uszkodzeniem cewek a wraz z postępem uszkodzenia rośnie jej stężenie w moczu (51, 55, 56, 58, 83, 84).

8.3. Wątrobowe białko wiążące kwasy tłuszczowe (L-FABP)

To białko cytoplazmatyczne, występujące głównie w komórkach cewek bliższych, odpowiedzialne przede wszystkim za homeostazę wolnych kwasów tłuszczowych w cytoplazmie poprzez ich transport do mitochondriów, jądra i peroksysomów. Produkowane i uwalniane w zwiększonej ilości przez komórki cewek proksymalnych w odpowiedzi na stres komórkowy, w celu zredukowania kumulacji wolnych kwasów tłuszczowych wewnątrz komórek, zahamowania produkcji czynników prozapalnych i zmniejszenia napływu makrofagów. Według wstępnych doniesień, jego poziom odzwierciedla nasilenie procesu uszkodzenia cewkowo- śródmiąższowego (45, 46, 48, 49, 86).

8.4. Białko wiążące retinole 4 (RBP-4)

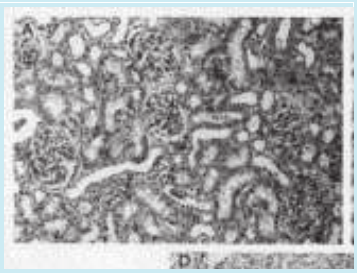
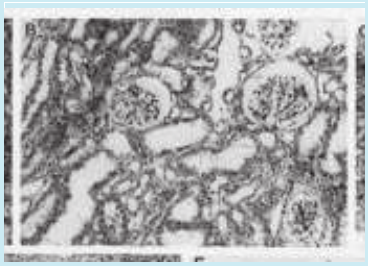
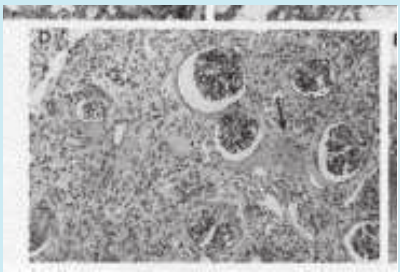
Jest to białko z rodziny lipokalin, wytwarzane w wielu tkankach organizmu, którego rolą jest transport retinolu, oraz ochrona witaminy A przed utlenieniem. Jest ono usuwane z

osocza w procesie filtracji kłębuszkowej i wchłaniane zwrotnie przez komórki cewek proksymalnych, a także przez nie metabolizowane. Z moczem wydalane są jedynie niewielkie jego ilości (< 200 µg/l). Jego stężenie wzrasta w przypadku uszkodzenia cewek proksymalnych z powodu zaburzenia jego reabsorpcji, oraz w przypadku zaburzeń filtracji kłębuszkowej. Jest ono dobrym wskaźnikiem uszkodzenia cewek proksymalnych (51, 59, 83, 85).

9. Ocena histopatologiczna

Dotychczas powstało wiele systemów oceny stopnia uszkodzenia miąższu nerki w badaniu histopatologicznym, mających na celu zarówno ocenę zaawansowania procesu jak i prognozowanie dalzych jej losów. Spośród najpopularniejszych klasyfikacji, skala wg Elder et al. (87) została wykorzystana do określenia stopnia uszkodzenia nerki na poziomie tkankowym w prezentowanej pracy. W metodzie tej wykorzystuje się barwienie umożliwiające ocenę stopnia zwłóknienia oraz zmiany w obrębie kłębuszków i cewek. Omawianą skalę przedstawiono w Tabeli Nr 2.

Tabela Nr 2. Klasyfikacja stopnia uszkodzenia miąższu nerki w badaniu histopatologicznym wg. Elder et al.

STOPIEŃ	CHARAKTERYSTYKA	ZDJĘCIE
I	Obraz prawidłowej nerki	
II	Łagodna uropatia zaporowa , zmiany ograniczone do niewielkiego stopnia poszerzenia przestrzeni Bowmana w kłębuszku nerkowym i cewek zbiorczych, minimalne miejscowe włóknienie i przewlekły stan zapalny kory nerki	
III	Umiarkowana uropatia zaporowa definiowana jako zmiany jak w stopniu II i dodatkowo obecność zmian w kłębuszkach takich jak uogólniona sklerotyzacja, dysplazja kłębuszkowa obejmująca do 25% kłębuszków, umiarkowana miejscowe włóknienie i stan zapalny.	
IV	Ciężka uropatia zaporowa zmiany takie jak w stopniu III i zaznaczone odcinkowe lub regionalne zmiany dotyczące powyżej 25% kłębuszków z uogólnioną sklerotyzacją.	

V	Ciężka uropatia zaporowa zmiany takie jak w st IV oraz obecność mikrotorbieli, przewlekłe śródmiąższowe zapalenie	

II. CELE

1/ Ocena odległa skuteczności leczenia chirurgicznego wodonercza wrodzonego w korelacji z wiekiem operowanych dzieci.
2/ Ocena przydatności standardowo stosowanych metod diagnostycznych w kwalifikacji do leczenia chirurgicznego i monitorowaniu przebiegu pooperacyjnego
3/ Ocena przydatności wybranych markerów biochemicznych dla optymalizacji terminu interwencji chirurgicznej i monitorowania jej skuteczności.

III MATERIAŁ KLINICZNY I METODY BADANIA

Materiał kliniczny obejmuje 2 grupy chorych leczonych operacyjnie w Klinice Chirurgii i Urologii Dzieci i Młodzieży Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego z powodu wodonercza wrodzonego spowodowanego zwężeniem przejścia miedniczkowo-moczowodowego. Grupa pierwsza (retrospektywna) obejmuje pacjentów leczonych w latach 1997 – 2008 , a druga (prospektywna) leczonych między 2010 a 2013 rokiem,

1. Grupa retrospektywna.

1.1. Kryteria włączenia do programu badawczego.

Do badania w grupie retro- i prospektywnej włączano pacjentów spełniających poniższe kryteria włączenia do badania:

1. Obecność jednostronnego wodonercza spowodowanego przeszkodą na poziomie przejścia miedniczkowo-moczowodowego,
2. Prenatalne rozpoznanie wady.
3. Brak współwystępujących wad, chorób przewlekłych i nowotworowych.
4. Dostępność dokumentacji medycznej, na podstawie której następowała kwalifikacja do leczenia operacyjnego (scyntygrafia dynamiczna nerek, USG, poziom sodu, chloru, potasu i kreatyniny w surowicy krwi).
5. Plastyka wykonana metodą Hynesa-Andersona.

Na podstawie analizy danych z dokumentacji medycznej zgromadzonej w Archiwum Szpitala Copernicus i UCK w Gdańsku, oraz w oparciu o wymienione wyżej kryteria spośród 147 pacjentów operowanych w Klinice od 1997 do 2008 roku z powodu WW włączono do badania 60 pacjentów. Żaden z włączonych pacjentów nie został zdyskwalifikowany z badania.

1.2. Materiał kliniczny

Struktura pierwszej grupy, zwanej dalej „retrospektywną” została scharakteryzowana w tabeli nr 3.

Tabela 3. Charakterystyka grupy retrospektywnej.

		RAZEM	< 1 rż	1 – 5 rż	> 5 rż	1997 - 2000	2001 - 2004	2005 – 2008
PŁEĆ	**M**	**37**	10	22	5	6	18	13
	K	**23**	7	13	3	6	13	4
STRONA	**L**	**35**	9	21	5	7	19	9
	P	**25**	8	14	3	5	12	8
STOPIEŃ	**III**	**12**	0	10	1	3	6	3
	IV	**48**	17	25	7	9	25	14
WIEK (miesiące) śr(SD) zakres mediana		**34,7(31,1) (1,0-111,0) 23**	7,1	32,6	96,1	37,4	35	29,23
LICZEBNOŚĆ		**60**	17	35	8	12	31	17

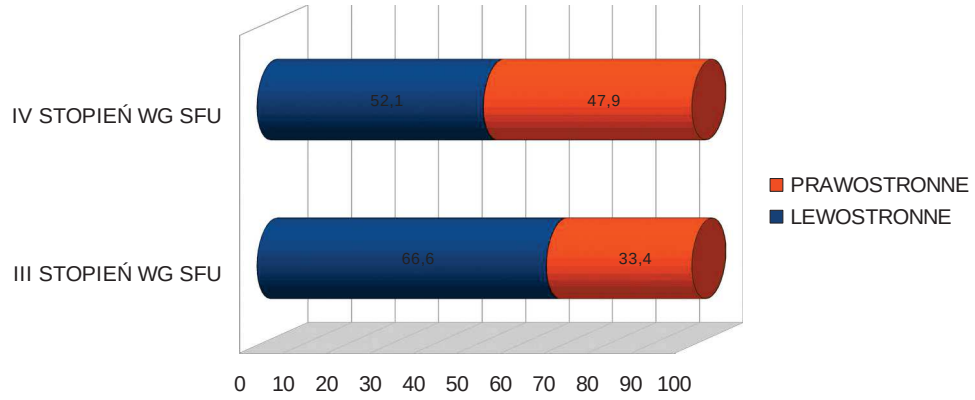
Grupa obejmowała 37 chłopców (61,7%) i 23 dziewczynki (38,3%).

Wiek pacjentów w momencie operacji wyniósł średnio 34,7 miesiąca, przy czym wartości skrajne mieściły się w zakresie od 1 miesiąca do 111 miesięcy. Siedemnastu pacjentów zoperowano w wieku niemowlęcym, 34 w wieku 1 - 5 lat, a 9 dzieci w wieku powyżej 5 lat. Wiek dzieci w momencie kontroli wyniósł średnio 92,4 mc-e (SD=26,6; mediana 95,5 mc-y).

Materiał obejmował jedynie dzieci z wodonerczem III i IV stopnia wg SFU co związane jest z kryteriami kwalifikacji do leczenia operacyjnego wodonercza wrodzonego stosowanymi w naszym ośrodku.

Wodonercze stopnia III rozpoznano u 12 pacjentów (20 %), a stopnia IV u 48 pacjentów (80%). U 8 pacjentów (66,6%) z rozpoznaniem wodonercza stopnia III wada wystąpiła po stronie lewej a u 4 pacjentów (33,3 %) po stronie prawej. U pacjentów z rozpoznaniem wodonercza stopnia IV, wada w 25 przypadkach (52,1 %) dotyczyła strony lewej a w 23 przypadkach (47,9 %) strony prawej.

Wykres 1. Liczba wodonerczy z podziałem na strony z uwzględnieniem stopnia wodonercza.



1.3. Metody diagnostyczne.

Przedoperacyjna ultrasonografia, renoscyntygrafia oraz badania biochemiczne z krwi wykonywane były w wielu ośrodkach krajowych, przez co charakteryzowały się dużą zmiennością co do szczegółów opisu oraz zawartych danych liczbowych. Z uwagi na powyższe czynniki ustalono niezbędny zakres danych, których brak dyskwalifikował z udziału programie badawczym. Dyskwalifikacja z wymienionych wyżej przyczyn objęła 9 pacjentów.

Pacjenci grupy retrospektywnej, poddani zostali badaniom kontrolnym w skład których wchodziły: badanie USG z oceną współczynnika wodonerczowego HI (Hydronephrosis Index), badanie renoscyntygraficzne z użyciem znacznika EC lub MAG3 znaczonych Technetem, z testem furosemidowym (F = 0) oraz pomiar poziomu jonów w surowicy krwi. Badania ultrasonograficzne z pomiarem HI wykonywane były przez stały zespół pracowników zakładu radiologii szpitala Copernicus w Gdańsku. Badania scyntygraficzne wykonywane były przez Zakład Medycyny Nuklearnej GUMed, natomiast pomiary jonów w surowicy krwi wykonywało Laboratorium Bruss sp zoo.

Wartości, które były niezbędne do dalszej analizy porównawczej, przedstawiono w tabeli nr 4 poniżej.

Tabela 4 Parametry podlegające ocenie.

Badanie	*Dane podlegające ocenie*
USG	• Stopień wodonercza wg skali SFU • Wymiar AP miedniczki • Wymiary kielichów • Wartość grubości miąższu • Wartość HI w badaniu kontrolnym
Badanie renoscyntygraficzne	• Udział procentowy nerki wodonerczowo zmienionej w oczyszczaniu • Ocena zaburzeń odpływu (T1/2)
Jonogram	• Poziomy Na, K, Cl, kreatyniny i mocznika w surowicy krwi

W badaniach USG przedoperacyjnych oceniono wymiar miedniczki w wymiarze przednio - tylnym, wymiary kielichów, oraz grubość miąższu i stopień wodonercza.

Badanie USG kontrolne zostało wykonane zgodnie ze standardem, z oceną wymiarów nerki, miedniczki w wymiarze AP, kielichów, grubości miąższu oraz współczynnika wodonerczowego (HI), który jest stosunkowo nowym sposobem oceny i monitorowania wodonercza wrodzonego. Wyznaczenie tego współczynnika polega na wyliczeniu stosunku pola miąższu nerki w jej największym przekroju podłużnym do pola całej nerki wyrażonego w procentach. W tym celu, pole przekroju UKM pomniejszone o fragment pozanerkowy miedniczki odejmuje się od pola przekroju całej nerki pomniejszonego o fragment pozanerkowy miedniczki. Współczynnik ten nie obejmuje fragmentu pozanerkowego miedniczki, gdyż, wg autora, takie poszerzenie nie jest istotne.

$$\frac{\text{(Pole pow. nerki)- (Pole pow. UKM)}}{\text{(Pole pow. nerki)}} \times 100 = \text{HI}$$

Dynamiczne badanie renoscyntygraficzne wykonane przed kwalifikacją do zabiegu było niezbędne do włączenia pacjenta do programu badawczego. Z uwagi na duże zróżnicowanie dotyczące użytych znaczników scyntygraficznych w przypadku badań kwalifikacyjnych, zadecydowano o włączeniu badań wykonanych z użyciem DTPA, EC i MAG-3 znakowanych Technetem.

W badaniu oceniano udział procentowy nerki wodonerczowej w oczyszczaniu (UNO) oraz czas T1/2 wyrażony w minutach. Kwalifikowano dzieci wg UPN do trzech grup: <40%, 40-50% i >50%, oraz wg T1/2 do 2 grup : <10 min i >=10 min.

Badanie renoscyntygraficzne kontrolne wykonywano z użyciem znacznika MAG-3 Tc99m lub EC Tc99m z testem furosemidowym w schemacie F= 0 po uprzednim nawodnieniu. Dzieci badano w pozycji leżącej na plecach (projekcja PA). Znacznik podawano dożylnie. Obrazy rejestrowano przez 20-30 minut, w zależności od reakcji nerki na Furosemid. Diuretyk podawano dożylnie w dawce 0,5 mg/kg ciężaru ciała. Dzieciom małym i niewspółpracującym podawano premedykację (Dormicum, Hydroksyzynę) ok. 30 min przed badaniem. Nie stosowano cewników dopęcherzowych.

Badanie poziomu mocznika, kreatyniny i jonogramu, wykonywane były z krwi żylnej z zachowaniem typowych standardów.

Wyniki tych badań zostały zanalizowane jakościowo i ilościowo. Z uwagi na dużą zmienność opisów przedoperacyjnych badań ultrasonograficznych w zakresie szczegółowych wymiarów oraz zróżnicowanie jakościowe co do przedoperacyjnych badań renoscyntygraficznych, koniecznym było wystandaryzowanie dostępnych badań i wykorzystanie jedynie niektórych danych (zostały one zebrane w postaci załącznika). Wszystkie badania kontrolne wykonano w sposób jednolity, poza zmiennością znacznika scyntygraficznego.

2. Grupa prospektywna.

2.1. Kryteria włączenia do programu badawczego.

Kwalifikacja do grupy badawczej opierała się o takie same kryteria jak w grupie retrospektywnej – pkt 1-5. Ponadto warunkiem przystąpienia do badania było:

1. Wiek dziecka w momencie operacji < 5 rż.
2. Wyrażenie zgody przez opiekunów dziecka na biopsję gruboigłową miąższu nerki wykonywaną podczas zabiegu plastyki miedniczki nerkowej, na którą wyraziła również zgodę Komisja Bioetyczna przy GUMed (NEBN/351/2009 z dnia 22.10.2009r)

37 pacjentów spełniających kryteria włączenia, których rodzice wyrazili zgodę na udział w programie badawczym, zostali ostatecznie zakwalifikowani do grupy prospektywnej. W trakcie trwania badania 6 pacjentów zostało zdyskwalifikowanych z powodu niedopełnienia procedur zgodnie z harmonogramem badania.

2.2. Materiał kliniczny

Druga grupa badana, zwana dalej grupą „prospektywną", obejmowała 31 pacjentów, operowanych w Klinice z powodu wodonercza wrodzonego od 2010 do 2013 roku. Struktura grupy została przedstawiona w postaci tabeli Nr 5 poniżej.

Tabela 5. Charakterystyka grupy prospektywnej.

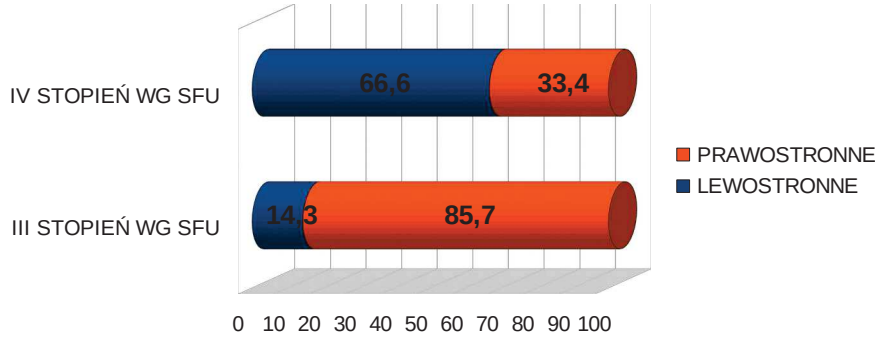
		RAZEM	**< 1 rż**	**1 – 5 rż**
PŁEĆ	**M**	**23**	10	13
	K	**8**	6	2
STRONA	**L**	**17**	11	6
	P	**14**	7	9
STOPIEŃ	**III**	**7**	3	4
	IV	**24**	13	11
WIEK (miesiące) średnia (SD) zakres mediana		**15,4 (10,7) 4,0-50 10,0**	7,3	24
LICZEBNOŚĆ		**31**	17	14

Grupa obejmowała 23 chłopców (74,2%) i 8 dziewczynek (25,8%).

Wiek pacjentów w momencie operacji wyniósł średnio 15,4 miesiąca, przy czym wartości skrajne mieściły się w zakresie od 4 miesiąca do 50 miesięcy. Siedemnastu pacjentów zoperowano w wieku niemowlęcym.

Grupa prospektywna obejmowała dzieci z wodonerczem III i IV stopnia wg SFU. Wodonercze stopnia III rozpoznano u 7 pacjentów (22,6 %), a stopnia IV u 24 pacjentów (77,4%). U 1 pacjenta (14,3%) z rozpoznaniem wodonercza stopnia III wada wystąpiła po stronie lewej a u 6 pacjentów (85,7%) po stronie prawej. U pacjentów z rozpoznaniem wodonercza stopnia IV, wada w 16 przypadkach (66,6 %) dotyczyła strony lewej a w 8 przypadkach (33,4%) strony prawej.

Wykres 2. Liczba wodonerczy z podziałem na strony z uwzględnieniem stopnia wodonercza.



Zebrano 15 osobową grupę kontrolną złożona z dzieci zdrowych, od których pobrano próbki moczu do oznaczenia poziomów markerów. Wiek dzieci w tej grupie mieścił się między 1 – 5 rż. Metoda pobrania, przechowywania i obróbki i próbki moczu została przedstawiona w rozdziale 3 – Metody diagnostyczne.

Tabela 6. Charakterystyka grupy kontrolnej.

		RAZEM	< 1 rż	1 – 5 rż
PŁEĆ	**M**	**10**	5	5
	K	**5**	2	3
WIEK średnia (SD) zakres mediana		**15,7 (9,99) 4-40 12**	7,14(2,41) 4-11 7	22(8,77) 12-40 20,5
LICZEBNOŚĆ		**15**	7	8

2.3. Metody diagnostyczne.

Dzieci zakwalifikowane do grupy prospektywnej objęte były programem badawczym trwającym 24 miesiące od dnia zabiegu przedstawionym w tabeli nr 7 poniżej.

Tabela 7. Schemat procedur.

Czas od zabiegu	Procedury
Czas „zerowy”	• biopsja miąższu nerki • pobranie moczu z miedniczki i z pęcherza moczowego
12 miesięcy	• USG kontrolne z oceną wymiaru AP miedniczki, kielichów, HI i grubości miąższu nerki • jonogram, mocznik i kreatynina z krwi żylnej • pobranie moczu z pęcherza • badanie renoscyntygraficzne
24 miesiące	• USG kontrolne z oceną wymiaru AP miedniczki, kielichów, HI i grubości miąższu nerki • jonogram, mocznik i kreatynina z krwi żylnej • pobranie moczu z pęcherza • badanie renoscyntygraficzne

Niedopełnienie procedur skutkowało dyskwalifikacją pacjenta z programu. Możliwe było odstępstwo od protokołu w przypadku istotnych przyczyn zewnętrznych.

W dniu poprzedzającym dzień zabiegu lub rano w dniu zabiegu, pobierano krew na badania. Oceniano poziomy kreatyniny, mocznika, sodu, potasu i chlorków. U wszystkich pacjentów poziomy te mieściły się w granicach normy.

Podczas zabiegu pobierano próbkę ok 3-5 ml moczu, osobno z miedniczki i z pęcherza moczowego, a następnie wirowano w wirówce z prędkością 2600 obr/min przez 10 min (400 G). Supernatant zlewano do oznaczonych probówek i zamrażano w temperaturze -80 st C. Kolejne próbki moczu pobierane były podczas wizyt kontrolnych zgodnie z harmonogramem, do woreczka na mocz. Cewnikowanie nie było stosowane w żadnym przypadku. Dalsze postępowanie z próbkami moczu było takie samo jak opisane powyżej.

Biopsja miąższu nerki wykonywana była śródoperacyjnie, pod kontrolą wzroku z użyciem igły do biopsji. Bioptaty zanurzone w roztworze formaliny przekazywano do Zakładu Patomorfologii szpitala Copernicus, gdzie barwione i oceniane były zgodnie z metodą wg Elder.

USG z oceną HI oraz stopnia wodonercza wg SFU, wykonywane były przez stały zespół pracowników zakładu radiologii szpitala Copercnicus w Gdańsku. Badania renoscyntygraficzne dynamiczne (MAG-3 lub EC znaczone Technetem) wykonywane były przez Zakład Medycyny Nuklearnej GUMed, natomiast pomiary z surowicy krwi wykonywało Laboratorium Bruss sp zoo i Laboratorium Synevo Sp. z.o.o.

Kontrolne badanie USG obejmujące ocenę wielkości nerki, miedniczki, kielichów, grubości miąższu, stopień wg SFU oraz HI, przeprowadzano przy odpowiednim nawodnieniu

pacjenta w oparciu o jednolity schemat. Ocena stopnia wg SFU oraz HI dokonana została zgodnie z zasadami przedstawionymi w punkcie III A 3.

Badania renoscyntygraficzne, wykonane przed kwalifikacją do zabiegu oceniano analogicznie do badań w grupie retrospektywnej. Również w grupie prospektywnej występowało zróżnicowanie jakościowe w obrębie badań renoscyntygraficznych wykonanych przed zabiegiem. Badania kontrolne wykonano analogicznie do badań w grupie retrospektywnej.

Poziomy sodu, potasu, chlorków, mocznika i kreatyniny oznaczane były w sposób standardowy w próbkach krwi żylnej.

Próbki moczu, pobrane od pacjenta w trakcie programu zostały rozmrożone i ponownie odwirowane (450 G) a następnie rozdzielone do 2 próbówek. Pierwsza probówka każdej próbki wykorzystana została następnie do oznaczenia markerów, a próbka druga do pomiaru stężenia kreatyniny. Pomiary stężeń markerów zostały wykonane w Zakładzie Chemii Medycznej GUMed, zgodnie z instrukcjami zawartymi w zestawach. Pomiar TGFbeta 1 został wykonany z użyciem DRG TGFbeta1 ELISA Kit. Pomiary NGAL wykonano za pomocą BioPorto Diagnostics NGAL ELISA Kit (Kit 036), L-FABP za pomocą ICL Human L-FABP ELISA Kit, a RBP z użyciem ICL Human RBP ELISA Kit. Rejestrację wartości absorbancji w zakresie fal 414 nm wykonano z użyciem spektrofotometru Epoch spectrophotometer firmy BioTek (Winooski, USA). Pomiary poziomu kreatyniny zostały oznaczone przez Laboratoria Medyczne Bruss grupa Alab Sp. z o.o i Laboratorium Synevo Sp. z.o.o.

3. Metodologia statystyczna.

Wszystkie obliczenia statystyczne zostały przeprowadzone przy użyciu pakietu statystycznego StatSoft. Inc. (2014) STATISTICA (data analysis software system) version 12.0 www.statsoft.com oraz arkusza kalkulacyjnego Excel.

Zmienne dane ilościowe zostały scharakteryzowane za pomocą średniej arytmetycznej, odchylenia standardowego, mediany, wartości minimalnej i maksymalnej (zakres) oraz 95%CI (przedział ufności). Natomiast zmienne typu jakościowego zostały przedstawione za pomocą liczności oraz wartości procentowych (odsetka).

Do sprawdzenia, czy zmienna ilościowa pochodziła z populacji o rozkładzie normalnym posłużono się testem W Shapiro-Wilka.

Istotność różnic pomiędzy dwoma grupami (model zmiennych niepowiązanych) zbadano testem istotności różnic: t-Studenta (a w przypadku braku homogeniczności wariancji testem Welcha) lub testem U Manna-Whitneya (w przypadku niespełnienia warunków stosowalności testu t-Studenta

lub dla zmiennych zmierzonych na skali porządkowej).
W przypadku modelu dwóch zmiennych powiązanych wykorzystano test t-Studenta lub test kolejności par Wilcoxona (w przypadku niespełnienia warunków stosowalności testu t-Studenta lub dla zmiennych zmierzonych na skali porządkowej). Testy niezależności Chi-kwadrat wykorzystano dla zmiennych jakościowych. We wszystkich obliczeniach za poziom istotności przyjęto p=0.05.

IV WYNIKI

Przeanalizowano wyniki leczenia operacyjnego pacjentów z grupy retrospektywnej i prospektywnej niezależnie oraz porównawczo.
Szczegółowe wyniki badań uzyskanych w obu badanych grupach zostały przedstawione zbiorczo w postaci załączników nr 1 i nr 2.

1. Wyniki leczenia operacyjnego pacjentów z grupy retrospektywnej.

W grupie retrospektywnej znalazło się 60 pacjentów (w tym 37 chłopców i 23 dziewczynki) operowanych w latach 1996-2008 KChiUDziM z powodu wodonercza wrodzonego. Wyniki badań zostały załączone w postaci tabeli. (Zał nr 1.)
Pacjentów z części retrospektywnej podzielono na 3 grupy ze względu na wiek w momencie operacji na grupę leczoną < 1 rż, pomiędzy 1 i 5 rż oraz > 5 rż.
Przeanalizowano również pod względem daty operacji i podzielono na grupy nazywane dalej 4-letnimi okresami obserwacji. Pierwsza grupa to pacjenci zoperowani między 1997 a 2000 rokiem, druga między 2001 a 2004 i trzecia – zoperowani w latach 2005-2008.

1.1. Ocena wyników badania USG.

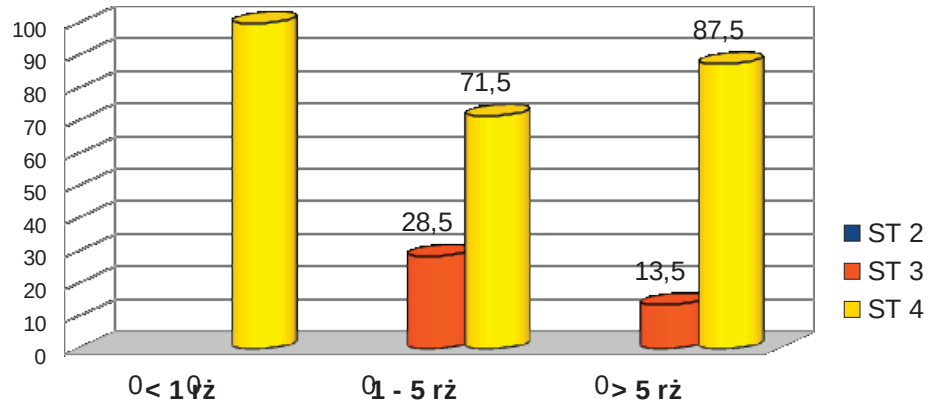
Badanie ultrasonograficzne będące najważniejszym narzędziem oceny pooperacyjnej dostarczyło wielu danych. Aby je sklasyfikować, zdefiniowano pojęcia: poprawa, stabilizacja i pogorszenie, istotne dla analizy danych (Tabela nr 8).

Tabela 8. Charakterystyka parametrów USG.

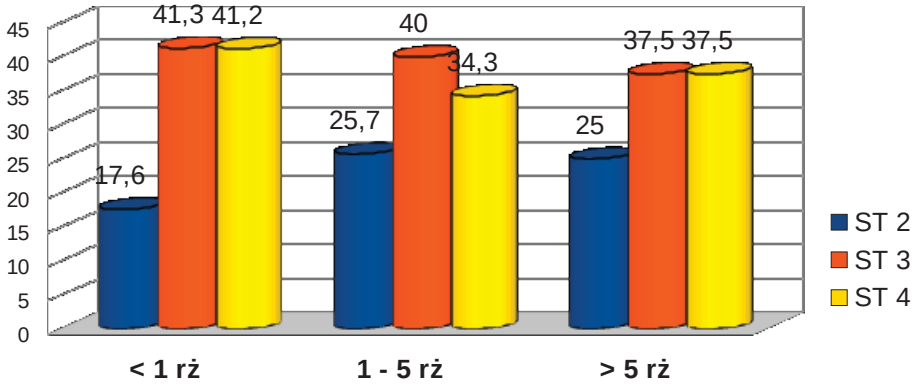
PARAMETR	WARTOŚĆ
POPRAWA	Obniżenie stopnia WW wg SFU
STABILIZACJA	Utrzymanie stopnia WW wg SFU
POGORSZENIE	Podwyższenie stopnia WW wg SFU

Oceniono stopień wodonercza wg SFU w badaniu przed i pooperacyjnym, w obrębie poszczególnych grup wiekowych. W grupie dzieci operowanych do 1 r.ż. , 4 stopień wg SFU stwierdzono w badaniu wyjściowym u wszystkich badanych, natomiast w badaniu kontrolnym u ok 42%. W kolejnej grupie wiekowej 4 stopień wg SFU rozpoznano przedoperacyjnie u 71,5% pacjentów, w kontrolnym USG u 34% badanych. W najstarszej grupie dzieci 4 stopień wg SFU rozpoznano przedoperacyjnie u 87,5% pacjentów, a w badaniu kontrolnym 37,5%. Poniższe wykresy przedstawiają rozkład wartości stopni wodonercza wg SFU w obrębie grup wiekowych w badaniu wyjściowym i kontrolnym. Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności rozkładu st. wodonercza wg SFU w wyjściowym USG względem wieku w momencie operacji (współczynnik korelacji R=0,05, p=0,7120). Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności rozkładu st. wodonercza wg SFU w kontrolnym USG względem wieku w momencie operacji (p=0,9631). Nie stwierdzono statystycznie istotnej zależności rozkładu stopnia wg SFU a okresem operacji zarówno w badaniach wyjściowych jak i kontrolnych.

Ilustracja 1: Rozkład st. wodonercza wg SFU w wyjściowym USG w obrębie grup wiekowych.



Ilustracja 2: Rozkład st. wodonercza wg SFU w kontrolnym USG w obrębie grup wiekowych.

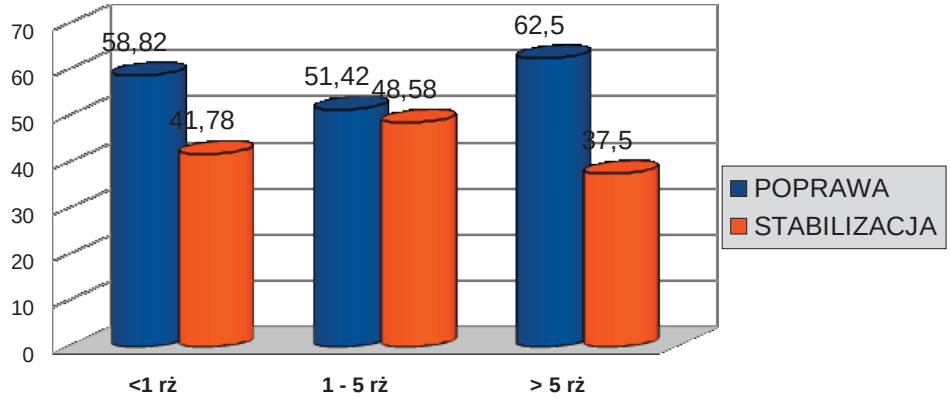


Ocena stopnia zaawansowania wodonercza wg SFU wykazała poprawę u 33 (55%) pacjentów. Wśród pozostałych 27 (45%) pacjentów obserwowano stabilizację obrazu. Nie obserwowano pogorszenia w obrazie ultrasonograficznym w żadnym przypadku. Żaden z pacjentów nie osiągnął st. I wg SFU. Analiza zmian stopnia WW wg SFU z podziałem na 4-letnie okresy obserwacji wykazała niewielki, stopniowy wzrost odsetka pacjentów, u których stwierdzono poprawę w badaniu USG, ale nie stwierdzono istotnej statystycznie zależność rozkładu st. wodonercza wg SFU w wyjściowym USG względem okresu obserwacji (p=0,8806). Wśród pacjentów operowanych w latach 1997 – 2000, poprawę obserwowano u 41,6 % pacjentów. W kolejnym okresie 2001 – 2004 odsetek popraw w obrazie USG wynosił już 54,9%, a w latach 2005-2008 aż 64,7 %. Po zabiegu odsetek pacjentów z 4 st. wg SFU istotnie zmniejszył się w okresie 2001-2004 (p=0,0008) oraz w okresie 2005-2008 (p=0,0019). Obserwowany wzrost popraw w kolejnych okresach jest nieistotny statystycznie (p=0,4702).

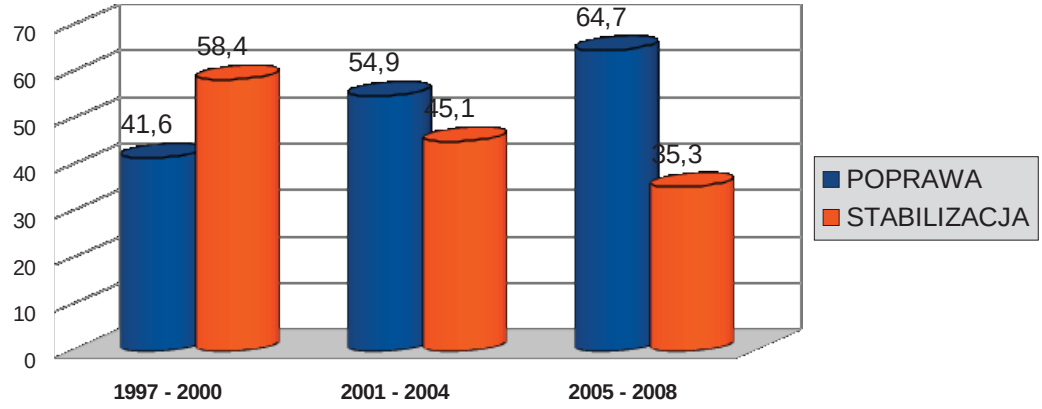
Rozpatrując wyniki uzyskane w poszczególnych przedziałach wiekowych, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odsetkach popraw względem grup wiekowych (p=0,9232). Wśród pacjentów, u których zaobserwowano poprawę w obrazie USG, u 26 (79%), rozpoznano wyjściowo stopień 4 wg SFU. Podobnie wśród chorych ze stabilizacją w obrazie USG, wyjściowo u 22 (81%) stwierdzono stopień 4 wg SFU. Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności poprawy w obrazie USG od wyjściowego stopnia wodonercza (p=0,7953).

Poniższy diagram przedstawia wyniki leczenia operacyjnego w poszczególnych grupach wiekowych.

Ilustracja 3: Wyniki w badaniu kontrolnym USG w obrębie grup wiekowych.



Ilustracja 4: Wyniki w badaniu kontrolnym USG w obrębie okresów obserwacji.



Analiza powyższych danych pozwala stwierdzić widoczną poprawę wyników leczenia w kolejnych okresach obserwacji, wyrażającą się odsetkiem obserwowanych popraw, jak również widoczną tendencję spadkową udziału stopnia 4 w ocenie pooperacyjnej, przy dość stałym jego udziale w badaniach przedoperacyjnych. Tendencja ta widoczna dość wyraźnie na przestrzeni lat nie wydaje się wiązać z wiekiem pacjentów w momencie operacji. Średni wiek dzieci w poszczególnych okresach obserwacji (I grupa 37,4 m-cy, II – 35 m-cy i III – 29,23 m-ce), jak i liczba dzieci operowanych do 1 roku życia (I grupa 25%, II – 26% i III – 35%) były zbliżone.

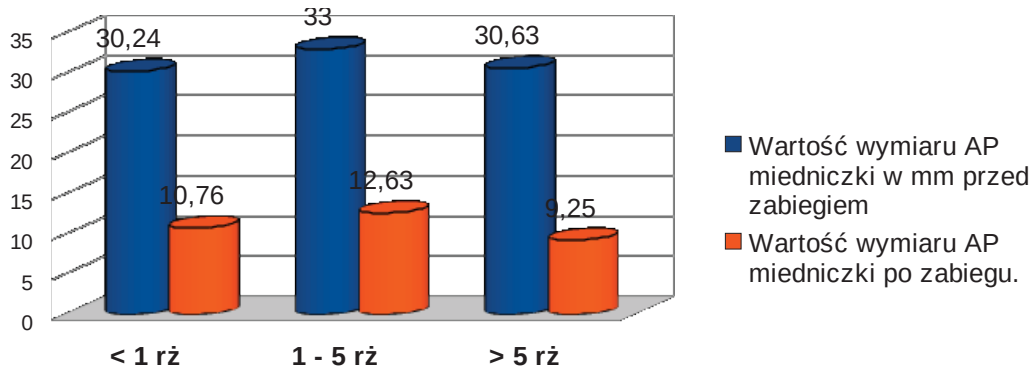
Poddano analizie wymiary miedniczek w projekcji AP w momencie kwalifikacji do operacji w obrębie całej grupy retrospektywnej jak i w odniesieniu do grup wiekowych. Średni wymiar kwalifikacyjny wyniósł 31,9 mm (SD=4,7: mediana 31mm). W obrębie całej grupy pomiar kontrolny wyniósł śr. 11,7 mm (SD=4,3; mediana12 mm).

Po zabiegu wymiar AP w odniesieniu do całej grupy retrospektywnej zmniejszył się istotnie (p=0,0100).

Wśród pacjentów operowanych do 1 roku życia, średni wymiar AP miedniczki w przed operacją wyniósł 30,24 mm, w grupie operowanych między 1-5 rokiem życia – 33 mm, a w najstarszej grupie 30,63 mm. W badaniach kontrolnych w tych grupach średni wymiar miedniczki wynosił odpowiednio 10,76 cm, 12,63cm i 9,25 cm. We wszystkich przypadkach wymiar AP miedniczki uległ zmniejszeniu. Wymiary miedniczek w obrębie grup wiekowych nie były znacznie zróżnicowane. Największy spadek wymiaru miedniczki miał miejsce w grupie operowanych > 5 rż (Δ 21,44 mm), najmniejszy skok wielkości zarejestrowano w grupie operowanych przed 1 rż (Δ 19,48 mm), a w grupie operowanych między 1 i 5 rż - Δ 20,32 mm. We wszystkich grupach wiekowych wystąpił istotny statystycznie spadek wymiaru miedniczki po zabiegu (poniżej 1 rż p=0,0003, 1-5 rż

p=0,0001 oraz powyżej 5 rż p=0,0077). Przed zabiegiem nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic wymiaru miedniczki ze względu na grupy wiekowe (p=0,3819). Podobnie po zabiegu nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic wymiaru miedniczki ze względu na grupy wiekowe (p=0,2050).

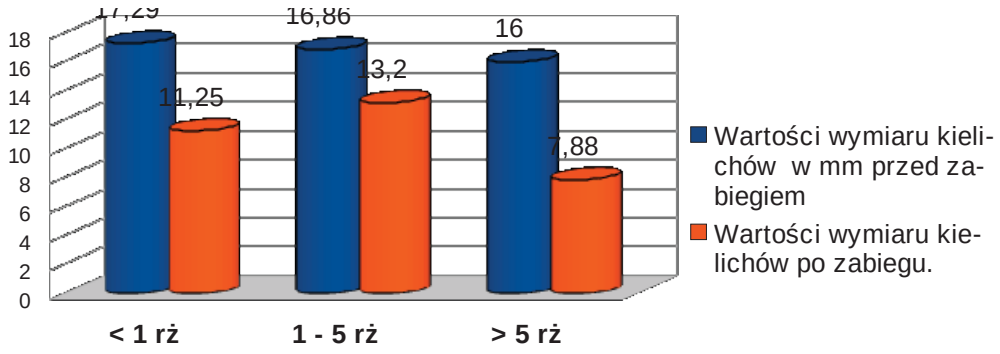
Ilustracja 5: Średnie wartości wymiaru AP miedniczki w mm przed i po zabiegu w grupach wiekowych.



We wszystkich okresach obserwacji wartość AP istotnie zmniejszyła się po zabiegu (p=0,0001). Różnice wymiarów AP w badaniach wyjściowych i kontrolnych pomiędzy pomiędzy poszczególnymi okresami obserwacji nie są istotne statystycznie.

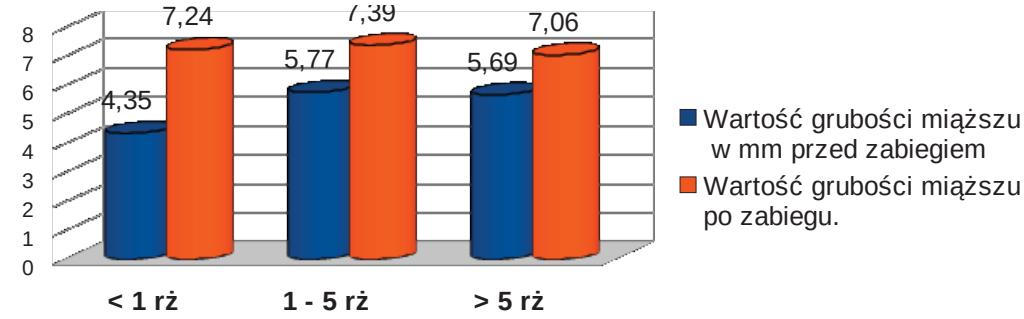
Oceniono również wymiary kielichów w całej grupie, w grupach wiekowych oraz w obrębie okresów obserwacji. W badaniu kwalifikacyjnym średni wymiar kielichów wyniósł 16,9 mm (SD=4,2; mediana 17 mm), w badaniu kontrolnym średni wymiar kielichów wyniósł 10,6 (SD=4,7; mediana 10 mm). W badaniach przedoperacyjnych nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w wymiarach kielichów w kolejnych okresach obserwacji (p=0,1043) ani w grupach wiekowych. Zmniejszenie wymiaru kielichów w kontroli pooperacyjnej nastąpiło w 55 przypadkach i było ono znamienne statystycznie (p=0,0001), w 3 obserwowano stabilizację a w 2 zwiększenie wymiarów. W badaniach kontrolnych pooperacyjnych nie stwierdzono istotnej statystycznie zmiany wymiarów kielichów w kolejnych okresach obserwacji (p=0,2056) jak i w grupach wiekowych.

Ilustracja 6: Średnie wartości wymiaru kielichów z uwzględnieniem grup wiekowych.



Równie istotnym pomiarem dla kwalifikacji chorego do leczenia operacyjnego jest grubość miąższu nerki (M) wyrażona w milimetrach. Wyniki przedstawiono w poniższych diagramach.

Ilustracja 7: Średnie wartości grubości miąższu w obrębie grup wiekowy.



.

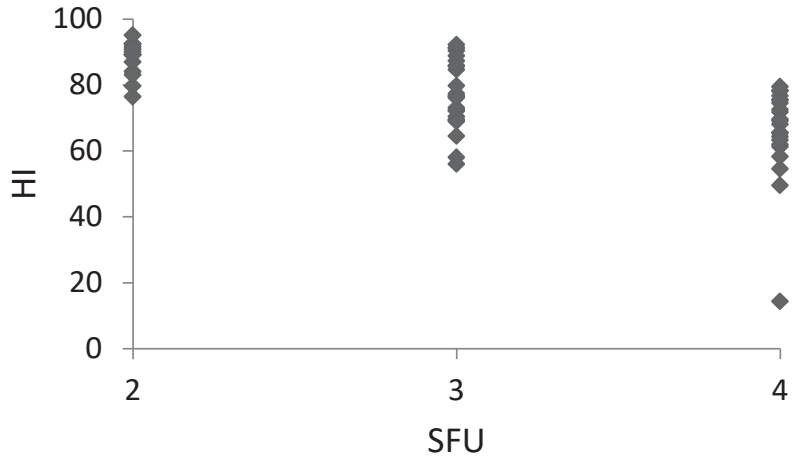
W badaniu kwalifikacyjnym średnia wartość M w całej grupie wyniosła 5,3 mm (SD=2,2; mediana 4,5 mm), a najwyższa średnia wartość M występowała w grupie operowanych między 1 – 5 rż oraz w latach 2001 – 2004. Najniższa średnia wartość M wystąpiła wśród dzieci operowanych <1 rż i wśród leczonych w latach 1997 – 2000. Wyraźnie widoczne są: tendencja do kwalifikacji pacjentów z wyższymi wartościami M oraz coraz lepsze wyniki M po operacji. We wszystkich okresach obserwacji M istotnie wzrosła po zabiegu. Przed zabiegiem nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic M względem grup wiekowych (p=0,0648), podobnie jak po zabiegu (p=0,96). W badaniu wyjściowym nie stwierdzono istotnej statystycznie zmiany M w kolejnych okresach obserwacji (p=0,7874). Również w badaniu kontrolnym nie stwierdzono istotnej statystycznie zmiany M w kolejnych okresach obserwacji (p=0,6423). W badaniu kontrolnym średni wymiar M wyniósł 7,3 mm (SD=1,9; mediana 8 mm).

Przyrost M w grupie retrospektywnej był znamienny statystycznie (p=0,0001). U 45 (75%) pacjentów obserwowano przyrost M, u 7 (11,7%) grubość M pozostawała bez zmian, a u 8 (13,3%) stwierdzono jego ścieńczenie. W grupie dzieci operowanych do 1 rż, u 15 (88,2%) obserwowano przyrost M, a u 2 (11,8%) zmniejszenie M. W grupie operowanych między 1 a 5 rokiem życia u 23 (65,7%) pacjentów stwierdzono przyrost M, u 5 (14,3%) spadek M, a u 7 (20%) – stabilizację M. Wśród dzieci operowanych powyżej 5 rż u 7 (87,5 %) zaobserwowano przyrost M, a u 1 (12,5 %) – spadek M. W najmłodszych grupach wiekowych wystąpił istotny statystycznie wzrost M po zabiegu (poniżej 1 rż p=0,0016, 1-5 rż p=0,0003). Natomiast grupie powyżej 5 rż nie stwierdzono istotnej statystycznie zmiany M po zabiegu (p=0,3433).

Elementem kontrolnego badania USG, wykonywanym u każdego pacjenta była ocena HI (hydronephrosis index). Dokonano oceny korelacji tego współczynnika ze skalą SFU i podjęto próbę ustalenia pewnych punktów odcięcia.

Średnia wartość HI dla całej populacji badanej wyniósł 75,52 % co wydaje się stosunkowo dobrym wynikiem. Na poniższym diagramie zilustrowano rozkład wartości stopnia wg SFU i HI dla każdego pacjenta.

Ilustracja 8: Rozkład wartości HI w obrębie poszczególnych st wg SFU.



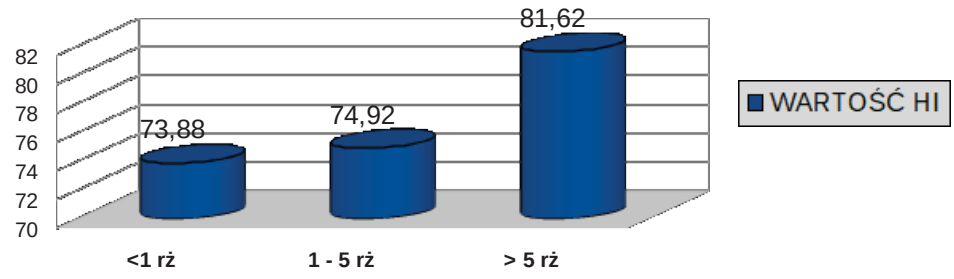
Wśród pacjentów, u których stwierdzono w badaniu USG kontrolnym II st wg SFU HI występował w zakresie od 76,4 – 95%, u tych ze st. III od 55,9 do 92,16% i ze st.IV od 14,3 do 79,4%. Aby zilustrować zakresy oraz średnie wartości HI występujące dla każdego stopnia SFU dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Wartości współczynnika nerkowego HI w grupie retrospektywnej.

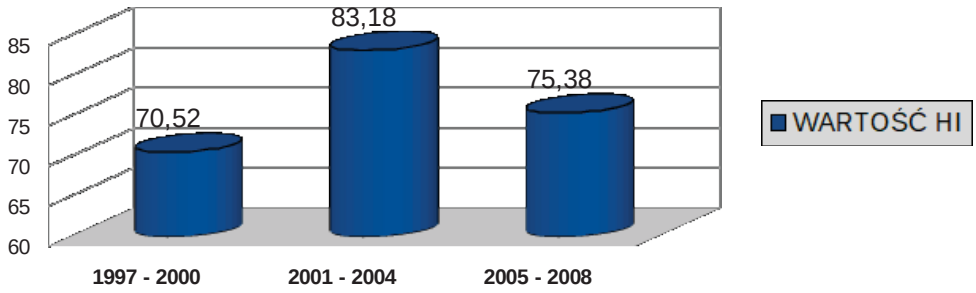
STOPIEŃ WG SFU	WARTOŚĆ NAJNIŻSZA	WARTOŚĆ NAJWYŻSZA	WARTOŚĆ ŚREDNIA	Δ
2	76,4	95	**88,3**	**18,6**
3	55,9	92,16	**77,3**	**36,26**
4	14,3	79,4	**65,72**	**65,1**

Wartości HI różniły się w sposób istotny statystycznie ze względu na stopnie SFU (p=0,0001). Wartość HI była istotnie wyższa u pacjentów z stopnie 2 w stosunku do pacjentów z stopniem 3 (p=0,0145) oraz w stosunku do pacjentów z stopniem 4 (p=0,0001). Ponadto wartość HI była istotnie wyższa u pacjentów z stopnie 3 w stosunku do pacjentów z stopniem 4 (p=0,0168).

Ilustracja 9: Średnie wartości HI w w badaniu kontrolnym w obrębie grup wiekowych.



Ilustracja 10: Średnie wartości HI w badaniu kontrolnym w obrębie okresów obserwacji.



1.2. Ocena wyników badania renoscyntygraficznego.

Analiza wyniku renoscyntygrafii polegała na ocenie funkcji nerki zmienionej wodonerczowo, czyli udziału procentowego nerki w oczyszczaniu (UPN) oraz czasu połowicznego oczyszczania ze znacznika (T1/2). Bezpośrednim wykładnikiem skuteczności leczenia operacyjnego jest poprawa przepływu przez przejście miedniczkowo-moczowodowe wyrażane czasem T1/2. Udział procentowy nerki w oczyszczaniu, jest istotnym parametrem w długotrwałym monitorowaniu czynności nerki, ale nie odnosi się on bezpośrednio do działania chirurgicznego. Dla każdego z tych elementów, zdefiniowano określenia opisowe stosowane w ocenie wyniku (Tab. 3,4)

Tabela 10. Definicje parametrów badania renoscyntygraficznego.

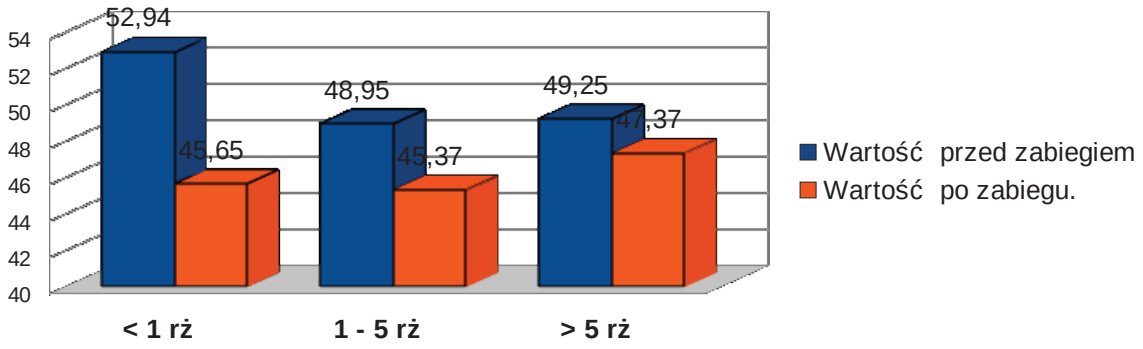
UDZIAŁ PROCENTOWY NERKI W OCZYSZCZANIU	
PARAMETR	**WARTOŚĆ**
WZROST	Wzrost o >=5%
STABILIZACJA	Spadek lub wzrost < 5%
SPADEK	Spadek o >= 5%

Tabela 11. Definicje parametrów badania renoscyntygraficznego.

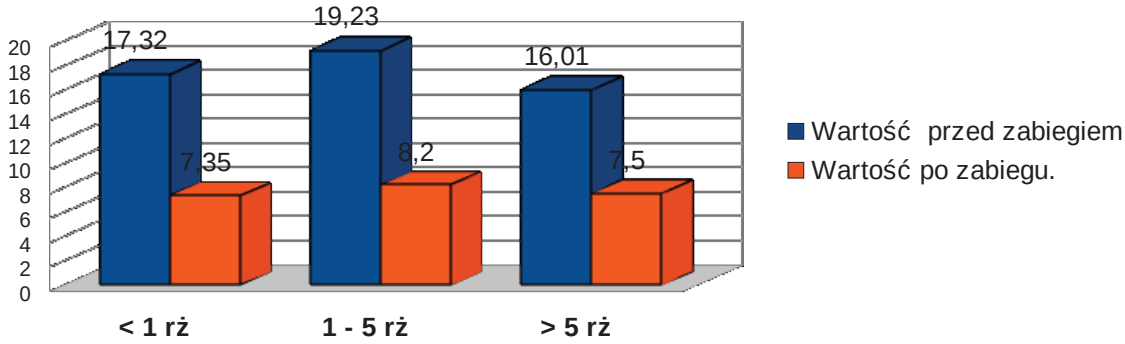
CZAS POŁOWICZNEGO WYDALENIA ZNACZNIKA RADIOAKTYWNEGO	
PARAMETR	**WARTOŚĆ**
PRAWIDŁOWY	T1/2 < = 10 min
PRZEDŁUŻONY	T1/2 > 10 min

Średnia wartość w badaniach wyjściowych udziału zmienionej nerki w oczyszczaniu wyniósł dla całej grupy 48,8% (SD=6,5; mediana 50%), natomiast średni czas T1/2 wyniósł 18,1 min (SD=3,8; mediana 20 min). Wartości w badaniach kontrolnych wyniosły odpowiednio 45,7% (SD=6,7; mediana 48%) i 7,9 min (SD=4,7; mediana 6,4 min). Zaobserwowano istotnie statystycznie obniżenie wartości UPN po zabiegu (p=0,0023) oraz skrócenie czasu T1/2 (p=0,0001).
Wyniki przedstawiono za pomocą diagramów.

Ilustracja 11: Średnie wartości UPN przed i po leczeniu w obrębie grup wiekowych.



Ilustracja 12: Średnie wartości T1/2 przed i po leczeniu w obrębie grup wiekowych.



Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności wartości UPN przed (p=0,4712) i po zabiegu(p=0,5927) ze względu na grupy wiekowe. W najmłodszych grupach wiekowych wystąpił istotny statystycznie spadek UPN po zabiegu (poniżej 1 rż p=0,0158, 1-5 rż p=0,0326), natomiast w grupie powyżej 5 rż nie stwierdzono istotnej statystycznie zmiany UPN (p=0,8590). W kolejnych latach wartość UPN kontrolnego wzrastało (współczynnik korelacji R=0,28, p=0,0306).

Wartość T1/2 poniżej 10 min w badaniu wyjściowym wystąpiła tylko u 4 pacjentów (6,7%).

Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności wartości T1/2 ze względu na grupy wiekowe przed (p=0,4925) i po (p=0,9573) zabiegu. Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności wartości T1/2 w kolejnych okresach obserwacji przed (p=0,6789) i po (p=0,4584) zabiegu. We wszystkich okresach obserwacji wartość T1/2 istotnie zmalała po zabiegu (p=0,0001). We wszystkich grupach wiekowych wystąpił istotny statystycznie spadek T1/2 po zabiegu (poniżej 1 rż p=0,0005, 1-5 rż p=0,0001 oraz >5 rż p=0,0152).

Wartość UPN przekraczała 50% w badaniu wyjściowym u 26 (43,3%) pacjentów, występowała w zakresie 50-40% u 24 (40%) pacjentów, a poniżej 40 % u 10 (16,7%) pacjentów. Natomiast w badaniu kontrolnym wartości te występowały kolejno u: 8 (13,3%), 41 (68,3%) i u 11 (18,4%).

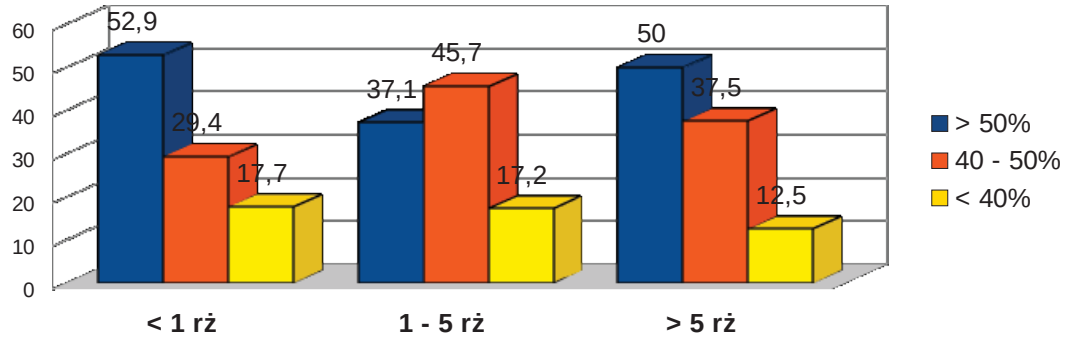
W obrębie poszczególnych grup wiekowych najmłodsza grupa charakteryzowała się stosunkowo wysokimi wartościami UPN w oczyszczaniu (ponad 50% u 9 (52,9%) pacjentów, w przedziale 40–50% u 5 (29,4%) pacjentów, a tylko u 3 (17,7%) poniżej 40%

W grupie dzieci operowanych między 1 a 5 rokiem życia wartość UPN >50% stwierdzono u 13 (37,1%) pacjentów, 40 – 50% u 16 (45,7%), a <40% u 6 (17,2%) operowanych. W najstarszej wiekowo grupie dzieci analogiczne wartości UPN stwierdzano u 4 (50%), 3 (37,5%) i 1 (12,5%) pacjentów. Dane przedstawiono poniżej.

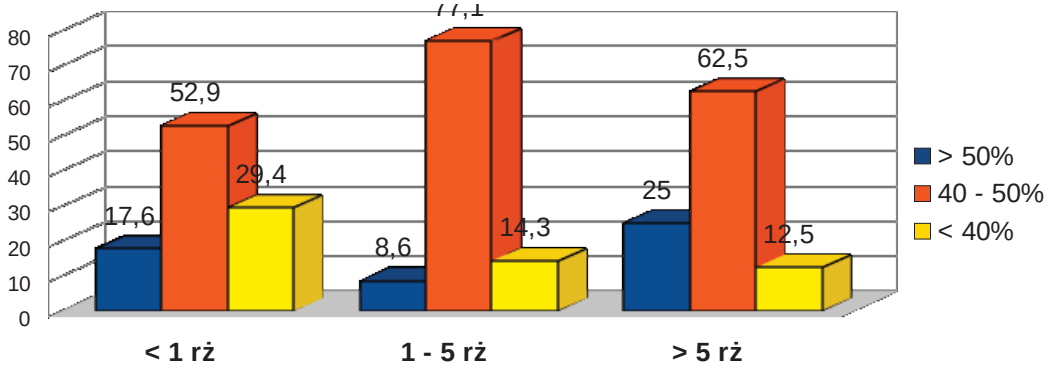
Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności w odsetkach UPN w poszczególnych zakresach w badaniu wyjściowym w zależności od grup wiekowych (p=0,7219) oraz w zależności od okresów obserwacji (p=0,5748).

Odsetek dzieci z UPN <40% zmniejsza się w poszczególnych okresach obserwacji, ale nie jest to istotne statystycznie.

Ilustracja 13: Zakresy wyjściowych UPN w obrębie grup wiekowych.



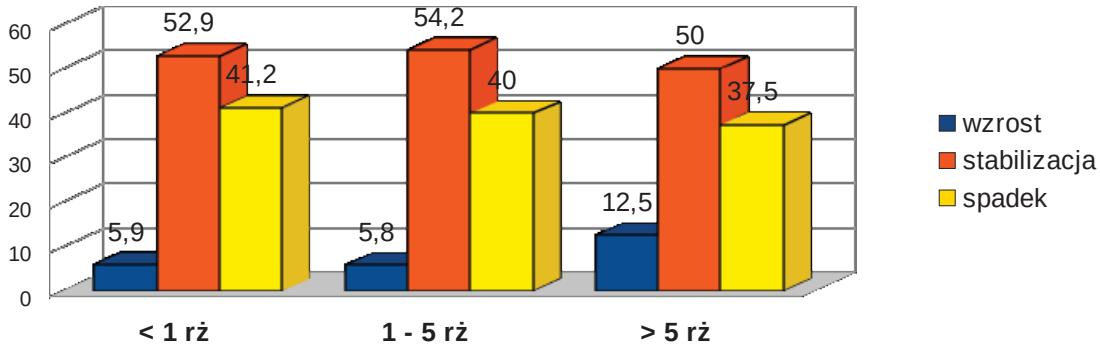
Ilustracja 14: Zakresy kontrolnych UPN w obrębie grup wiekowych.



Analiza powyższych danych wskazuje, że najwięcej popraw obserwowano w grupie dzieci operowanych powyżej 5 rż, oraz tych operowanych w latach 2005 – 2008. Najwięcej przypadków pogorszenia UPN obserwowano w grupie dzieci operowanych poniżej 1 rż oraz w grupie operowanych w latach 2001 – 2004. Dane te przedstawiono na wykresach poniżej. W najmłodszych grupach wiekowych wystąpił istotny statystycznie spadek UPN po zabiegu (poniżej 1 rż p=0,0158, 1-5 rż p=0,0326), natomiast w grupie powyżej 5 rż nie stwierdzono istotnej statystycznie zmiany UPN po zabiegu (p=0,8590). Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności w odsetkach UPN w poszczególnych zakresach w badaniu kontrolnym w zależności od okresów obserwacji (p=0,5748).

W grupie dzieci z pogorszeniem UPN obserwowano niższy spadek wartości wymiaru AP po zabiegu w porównaniu do dzieci z stabilizacją (p=0,0068), jak również wyższą wartość KK po zabiegu w porównaniu do dzieci z stabilizacją (p=0,0222) i wzrostem (p=0,0271).

Ilustracja 15: Zmiany wartości UPN w obrębie grup wiekowych.



Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności zmiany wartości UPN względem grup wiekowych (p=0,6427).

W analizie okresów 1997-2000 i 2001-2004 wartość UPN po zabiegu uległa istotnemu zmniejszeniu (p=0,0076) i (p=0,0238), natomiast w okresie 2005-2008 nie stwierdzono istotnej statystycznie zmiany (p=0,5425).

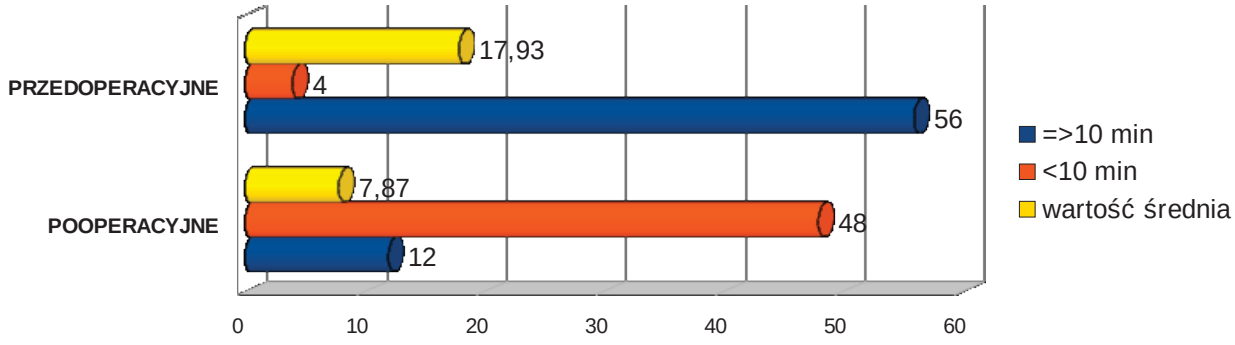
Ocena czasu T1/2, która świadczy o przepływie moczu z miedniczki do moczowodu i warunkuje kształt krzywej renograficznej jest najważniejszym z punktu widzenia chirurga czynnikiem, mającym wpływ na decyzję o sposobie leczenia.

W badaniach wyjściowych średni czas T1/2 wyniósł 18,1 minut (SD=3,8; medina 20 minut) natomiast w kontrolnych wyniósł 7,9 minut (SD=4,7; mediana 6,4 minut), przy czym u 12 pacjentów czas T1/2 przekroczył 10 minut (u 3 utrzymał się na wyjściowym poziomie, u 7 uległ skróceniu, a u 2 wydłużeniu). W pozostałych przypadkach uzyskano poprawę spływu z nerki.

Zaburzenia spływu w badaniu kontrolnym w grupie pacjentów operowanych w latach 1997 – 2000 wystąpiły u 3 (25%) w okresie od 2001 do 2004 roku u 7 (22,6%), a w ostatnim okresie u 2 (11,7%) pacjentów,.

Zaburzenia spływu wystąpiły 3 (17,6%) dzieci operowanych przed 1 rż., u 7 (20%) leczonych między 1 i 5 rż. i u 2 (25%) pacjentów w najstarszej grupie wiekowej. Powyższe dane przedstawiono w diagramach.

Ilustracja 16: Zakresy wartości T1/2 w badaniu wyjściowym i kontrolnym.



Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności wartości T1/2 przed zabiegiem ze względu na grupy wiekowe (p=0,4925).

Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności wartości T1/2 po zabiegu ze względu na grupy wiekowe (p=0,9573).

W każdej z grup wiekowych wystąpił istotny statystycznie spadek T1/2 po zabiegu

(poniżej 1 rż p=0,0005, 1-5 rż p=0,0001 oraz >5 rż p=0,0152).

We wszystkich przypadkach, w których po zabiegu zaobserwowano wydłużenie czasu T1/2 ponad normę wystąpiły również spadki UPN. U 10 z 12 pacjentów z wydłużonym T1/2 w badaniu kontrolnym, stwierdzono stabilizację w zakresie stopnia SFU, a u 2 poprawę.

1.3. Ocena wyników badań biochemicznych krwi.

W obrębie omawianej grupy dzieci, mierzone parametry surowicy krwi (sód, potas, chlorki, mocznik i kreatynina) mieściły się w granicach normy zarówno przed zabiegiem, jak i w czasie kontroli.

2. Wyniki leczenia operacyjnego pacjentów z grupy prospektywnej.

Grupa prospektywna obejmuje 31 pacjentów operowanych w latach 2010 – 2013. Dzieci zoperowane przed 1 rż stanowiły 51,6% (16) pacjentów.

2.1. Ocena wyników badania USG.

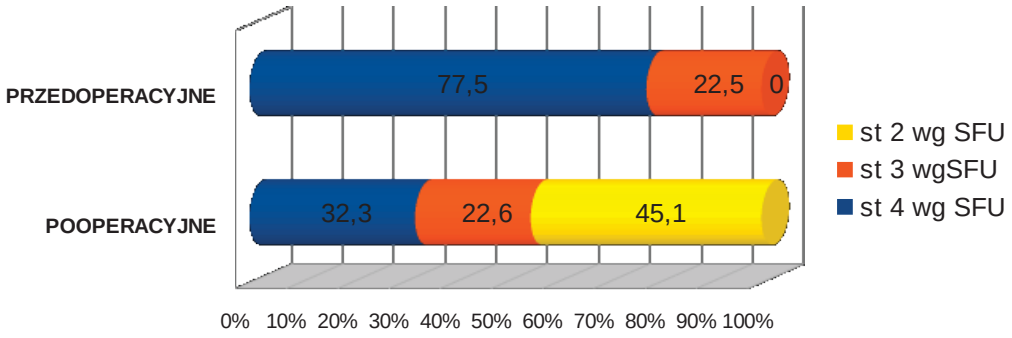
Ocena wyników badań ultrasonograficznych zawiera w sobie pojęcia poprawy, stabilizacji i pogorszenia, których wartości są analogiczne do opisanych w punkcie 1 tego rozdziału. U 7 (22,5%) pacjentów wyjściowo rozpoznano wodonercze w stopniu 3 wg SFU, a u 24 (77,5%) rozpoznano stopień 4.

Stopień 4 wodonercza wg SFU rozpoznano u 13 (81,25%) dzieci zoperowanych przed ukończeniem 1 rż i u 11 (73,3%) w grupie dzieci starszych. Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności stopnia SFU względem grup wiekowych (p=0,4691).

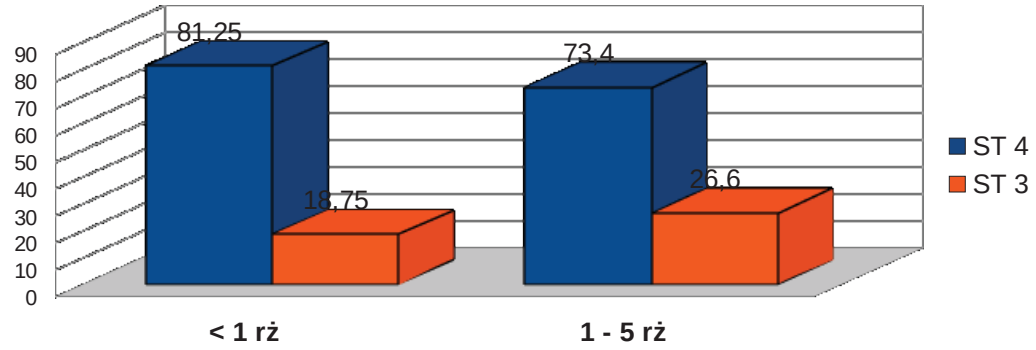
W badaniach wykonanych w zakresie II kontroli, u dzieci zoperowanych przed 1 rż stwierdzono 4 st. wodonercza wg. SFU u 6 (37,5%), 3 stopień u 5 (31,25%), a 2 stopień u 4 (31,25%) pacjentów, natomiast w grupie dzieci starszych, odpowiednio u 4 (26,7%), 2 (13,3%) i 9 (60%) pacjentów. Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności stopnia

SFU względem grup wiekowych (p=0,4281).

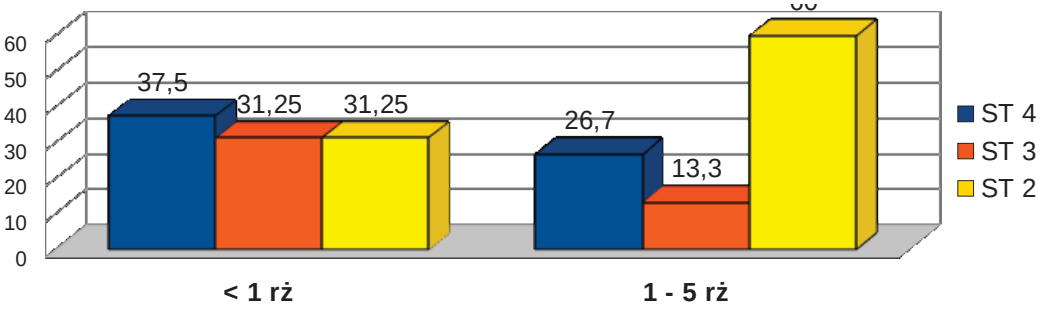
Ilustracja 17: Rozkład stopni wodonercza wg SFU w badaniach przed- i pooperacyjny



Ilustracja 18: Rozkład st wodonercza wg SFU w wyjściowym USG w obrębie grup wiekowych.



Ilustracja 19: Rozkład st wodonercza wg SFU w kontrolnym USG w obrębie grup wiekowych

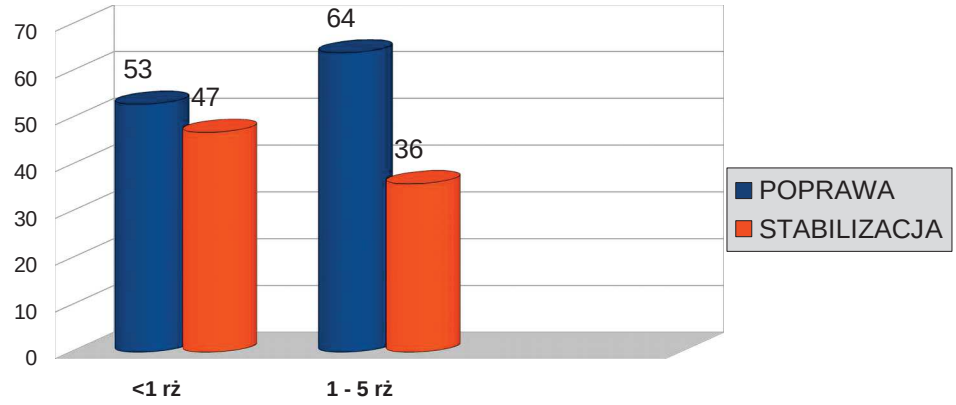


W obrębie młodszej wiekowo grupy, wodonercze 4 st. wg SFU rozpoznano u większej liczby pacjentów, jednak poprawa w obu grupach wiekowych była porównywalna. Wśród dzieci operowanych między 1 – 5 rż obserwowano większe natężenie poprawy. Dane te przedstawiono na wykresie poniżej. Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności w odsetkach pacjentów z poprawą i stabilizacją względem grup

wiekowych (p=0,5241).

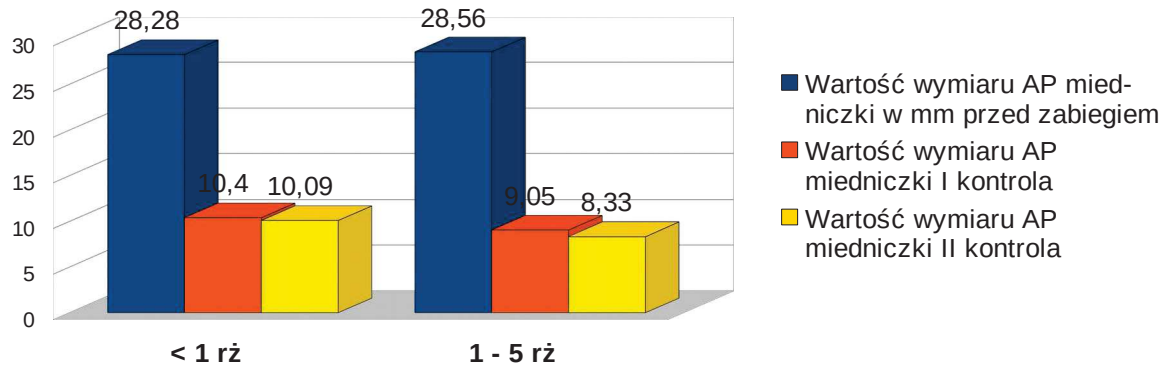
Ocena stopnia zaawansowania wodonercza wg SFU wykazała poprawę U 18 (58%) pacjentów, a u pozostałych 13 (42%) pacjentów obserwowano stabilizację obrazu. Wyniki te są porównywalne do wyników grupy retrospektywnej. Nie obserwowano pogorszenia w obrazie ultrasonograficznym w żadnym przypadku. Żaden z pacjentów nie osiągnął st I wg SFU.

Ilustracja 20: Wyniki w badaniu kontrolnym USG w obrębie grup wiekowych.



Kolejnymi wielkościami podlegającymi ocenie w badaniu USG są: wymiar AP miedniczki, wymiary kielichów i grubość miąższu nerki. Wymiar średni AP miedniczki w badaniu kwalifikacyjnym wyniósł 28,4 mm (SD=7,1; mediana 29 mm), natomiast po zabiegu wyniósł 9,5 mm(SD=4,5; mediana 10 mm). Rozkład tych danych w obrębie grupy prospektywnej, przedstawiają poniższe diagramy. Widoczna jest tendencja do normalizacji wymiaru miedniczki.

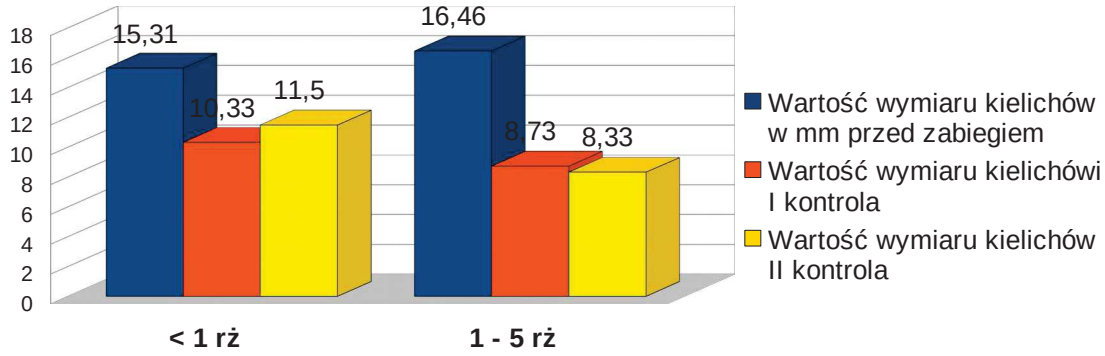
Ilustracja 21: Średnie wartości wymiaru AP miedniczki nerkowej w grupach wiekowych.



Zmniejszenie wymiaru AP miedniczki nerkowej wyniosło w grupie prospektywnej Δ 18,98 mm i było istotne statystycznie (p=0,0001). Wśród dzieci operowanych < 1 rż wartość ta była nieco niższa (Δ 18,19 mm) niż wśród leczonych min 1 i 5 rż (Δ 20,23 mm). W obu grupach wiekowych średnia wartość wymiaru AP przed zabiegiem była istotnie wyższa w porównaniu do wartości AP w I i II kontroli (p<0,05 w obu grupach). Natomiast wartości wymiaru AP przed zabiegiem oraz w I i II kontroli nie różniły się w sposób istotny statystycznie względem grup wiekowych (odpowiednio p=0,8582 p=0,6914 i p=0,9842).

Średni wymiar kielichów w badaniu kwalifikacyjnym dla całej grupy wyniósł 15,9 mm (SD=3,5; mediana 16 mm), a w badaniu kontrolnym wyniósł 10 mm (SD=3,9; mediana 10 mm). Zmniejszenie się wymiaru kielichów po zabiegu było znamienne statystycznie (p=0,0001) dla całej grupy. Dla dzieci <1rż p<0,0001, a dla dzieci >1 rż p< 0,0005. Wymiar kielichów był nieco większy w grupie starszych dzieci i wynosił 16,46 mm. W obu grupach obserwowano zmniejszenie się wymiarów kielichów, wyraźniejsze w grupie dzieci starszych. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic wymiaru wyjściowego i kontrolnego kielichów pomiędzy grupami wiekowymi.

Ilustracja 22: Średnie wartości wymiaru kielichów nerkowych w grupach wiekowych.

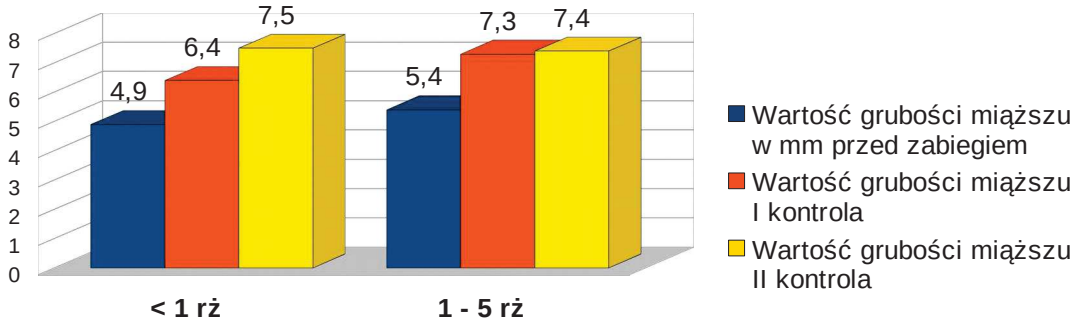


Zmniejszenie wymiarów kielichów w grupie prospektywnej wyniosło Δ 5,92 mm, przy czym różnice pomiędzy grupami wiekowymi są dość znaczne. Wśród dzieci operowanych < 1 rż spadek wymiaru wyniósł Δ 2,6 mm, a wśród operowanych min 1 i 5 rż Δ 8,13 mm.

Średnie wymiary miąższu nerki w obu grupach przedstawiono na wykresie poniżej. Średni wymiar miąższu w badaniu kwalifikacyjnym wyniósł 5,2 mm (SD=2,0; mediana 5,0 mm). Po zabiegu parametr ten wyniósł 7,5 mm (SD=1,4; mediana 8 mm). Różnica w pomiarach pomiędzy badaniem kwalifikacyjnym i kontrolnym dla całej grupy wyniosła Δ

2,28 mm. Większa poprawa nastąpiła wśród dzieci leczonych <1 rż (Δ 2,6 mm) niż w wśród starszych (Δ 2 mm). Wartość grubości miąższu przed zabiegiem oraz w I i II kontroli nie różniła się w sposób istotny statystycznie względem grup wiekowych (odpowiednio p=0,7508 p=0,1970 i p=0,7061). W grupie dzieci poniżej 1 rż grubość miąższu przed zabiegiem była istotnie niższa w porównaniu do grubości w I i II kontroli (p<0,05). Natomiast w grupie dzieci od 1 do 5 rż grubość miąższu przed zabiegiem była istotnie niższa w porównaniu do grubości w II kontroli (p<0,05).

Ilustracja 23: Średnie wartości grubości miąższu nerki w grupach wiekowych.

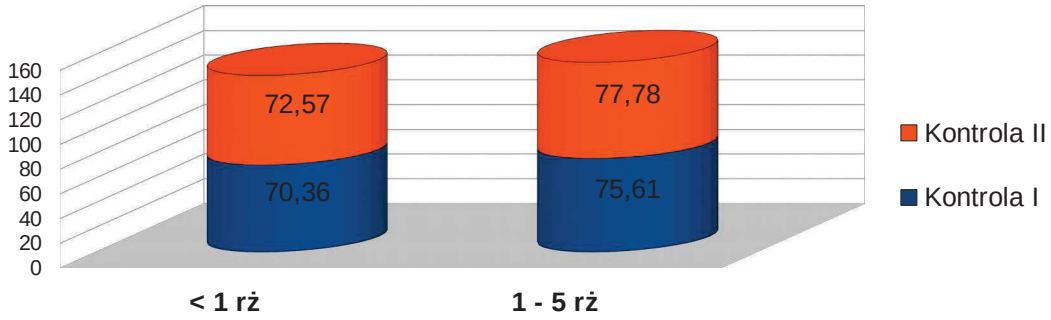


Ważnym elementem oceny ultrasonograficznej była wartość HI i jej stosunek do stopnia wodonercza wg SFU. Oceniono średnią wartość tego współczynnika w kontroli dla całej grupy oraz dla grup wiekowych. Porównano wartości HI z innymi parametrami ultrasonograficznymi. Wartość średnia HI dla całej grupy w pierwszej kontroli wyniosła 73,87% a w drugiej 75,1%.

Oceniając wyniki HI, określono różnicę > 5% min kontrolami jako istotną. Porównanie zmian wartości HI ze zmianami st wg SFU wykazało, iż w przypadku 13 pacjentów ocena HI i st wg SFU były zgodne. W pozostałych przypadkach stwierdzono różnice w ocenie nerki. W przypadkach stabilizacji st wg SFU obserwowano wzrost wartości HI w 6 przypadkach, stabilizację w 8 i spadek wartości HI w 3 przypadkach. Z kolei wśród pacjentów z poprawą st wg SFU w 3 przypadkach obserwowano wzrost, w 4 stabilizację, a w 2 spadek wartości HI. Spośród pacjentów ze pogorszeniem st wg SFU u 2 obserwowano wzrost, u 1 stabilizację a u 2 spadek wartości HI.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic HI w I i II kontroli względem grup wiekowych (p=0,2112 i p=0,2260). W grupie dzieci poniżej 1 rż i od 1 do 5 rż HI nie zmieniło się w II kontroli względem kontroli pierwszej (p=0,1773 i p=0,9250).

Ilustracja 24: Rozkład HI w kontrolnych badaniach USG w obrębie grup wiekowych.



Wartości kontrolne HI średnie oraz skrajne w odniesieniu do kontrolnych wartości stopni wg SFU przedstawiono w poniższej tabeli nr 12.

Tabela 12. Wartości w kontroli II współczynnika wodonerczowego HI w grupie prospektywnej w odniesieniu do st wg SFU.

STOPIEŃ WG SFU	WARTOŚĆ NAJNIŻSZA	WARTOŚĆ NAJWYŻSZA	WARTOŚĆ ŚREDNIA	Δ
2	71,23	93,9	**83,25**	**22,67**
3	59,1	82,1	**71,75**	**23**
4	51,7	80,4	**66,03**	**28,7**

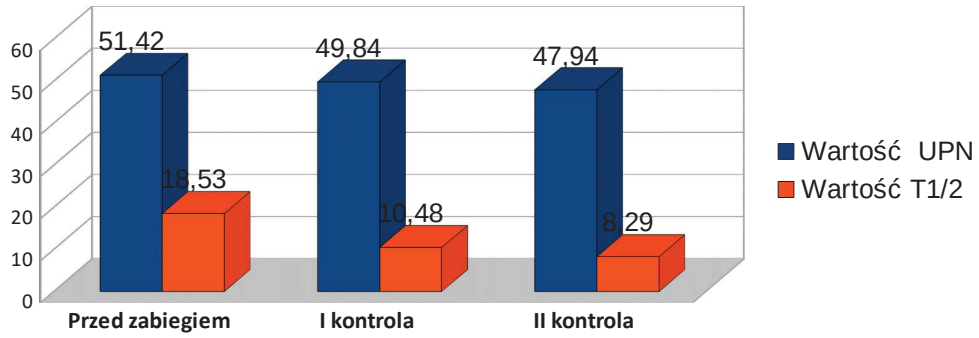
Nie stwierdzono istotnych statystycznie zależności współczynnika wodonerczowego HI względem stopnia SFU (p=0,5082).

2.2. Ocena wyników badania renoscyntygraficznego.

Istotnym elementem oceny efektów leczenia grupie prospektywnej była analiza wyników renoscyntygrafii (UPN i T1/2). Analogicznie jak w grupie retrospektywnej, przyjęto określenia pozwalające na systematyzację i analizę wyników (tabela nr 10 i nr 11). Średnia wartość UPN w badaniu wyjściowym w tej grupie badanych wynosiła 51,4% (SD=9,7; mediana 51%), natomiast średni T1/2 wynosił 18,5 min (SD=2,7; mediana 20 min). W badaniu kontrolnym średnia wartość UPN wyniosła 47,9% (SD=7,9; mediana 49%) a czas T1/2 8,3 min (SD=3,9; mediana 7,2 min). Różnica pomiędzy średnimi UPN

jest niewielka i pomimo braku istotności statystycznej (p=1254), wskazuje na tendencję spadkową. Skrócenie czasu T1/2 było wyraźnie i statystycznie istotne (p=0,0001). Dane te przedstawiono graficznie poniżej.

Ilustracja 25: Średnie wartości UPN i T1/2 w kolejnych pomiarach.

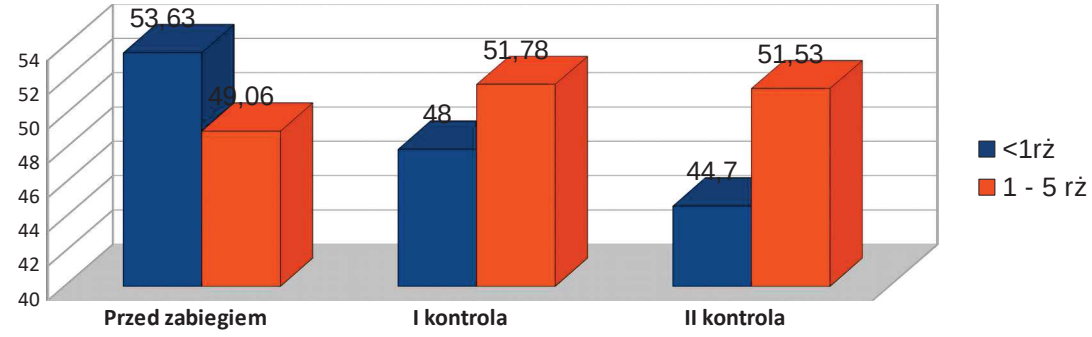


Wykazano istotne statystycznie różnice wartości UPN względem okresu obserwacji (p=0,0185). Wartość UPN wyjściowo była istotnie wyższa w porównaniu do wartości UPN w II kontroli (p<0,05).

Wykazano istotne statystycznie różnice wartości T1/2 względem okresu obserwacji (p=0,0001). Wartość T1/2 wyjściowo była istotnie wyższa w porównaniu do wartości T1/2 w I i II kontroli (p<0,05).

Wartości obu elementów badania zanalizowano w obrębie grup wiekowych. Wyniki zamieszczono na ilustracji poniżej.

Ilustracja 26: Średnie wartości UPN w kolejnych pomiarach w obrębie grup wiekowych.

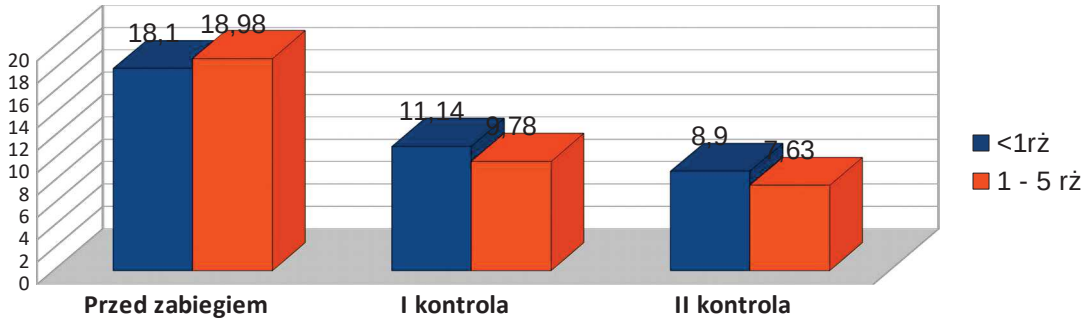


Analiza wartości średnich UPN w kolejnych pomiarach pozwala na zaobserwowanie wyraźnej różnicy w kierunku zmiany tej wartości. U pacjentów operowanych <1rż, UPN jest wyjściowo wyższy (53,63%) niż u dzieci operowanych w późniejszym wieku i wyraźnie się obniża (do 44,7%). Z kolei w wartość ta w grupie

operowanych w starszym wieku jest początkowo niższa (49,06%) niż w grupie pierwszej i wzrasta w kontroli (do 51,53%).

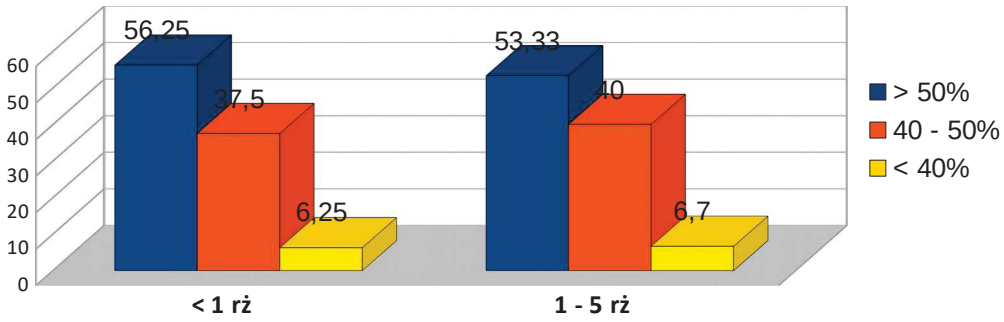
Zmiany czasu T1/2 w obrębie obu grup wiekowych charakteryzują się wyraźną tendencją spadkową. W grupie dzieci operowanych przed 1rż T1/2 wynosi 18,1 min a w kontroli osiąga odpowiednio 8,9 min. Z kolei w grupie dzieci starszych, wartość wyjściowa wynosi 18,98 min, a wartość kontrolna 7,63 min.

Ilustracja 27: Średnie wartości T1/2 w kolejnych pomiarach w obrębie grup wiekowych.

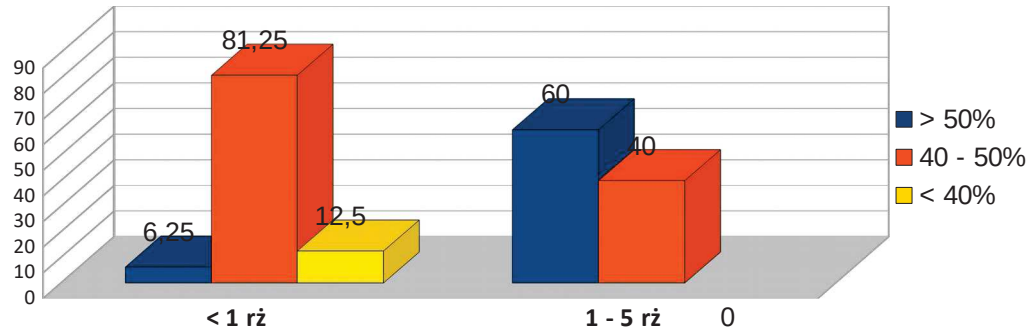


U chorych kwalifikowanych do leczenia operacyjnego zanalizowano UPN w trzech zakresach w obrębie obu grup wiekowych. Pacjentów z wartością UPN >50% w grupie operowanych przed 1 rż było 9 (56,25%), a w grupie dzieci starszych 8 (53,33%). Wartość UPN w granicach 40 – 50% stwierdzono u 6 (37,5%) chorych operowanych do 1 rż i 5 (40%) leczonych chirurgicznie między 1 i 5 rż. Wartość UPN <40% występowała u 1 osoby w każdej z grup – odpowiednio 6,25% i 6,7%.

Ilustracja 28: Zakresy wyjściowych wartości UPN w obrębie grup wiekowych.



Ilustracja 29: Zakresy kontrolnych wartości UPN w obrębie grup wiekowych (II kontrola).



W badaniach kontrolnych, w grupie dzieci operowanych poniżej 1 roku życia obserwowano wartości UPN >50% jedynie u jednego pacjenta (6,25%), a < 40% u 2 (12,5%). U pozostałych 13 (81,25%), UPN mieściło się w granicach 40 – 50%.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy wartości UPN przed zabiegiem względem grup wiekowych (p=0,2337).

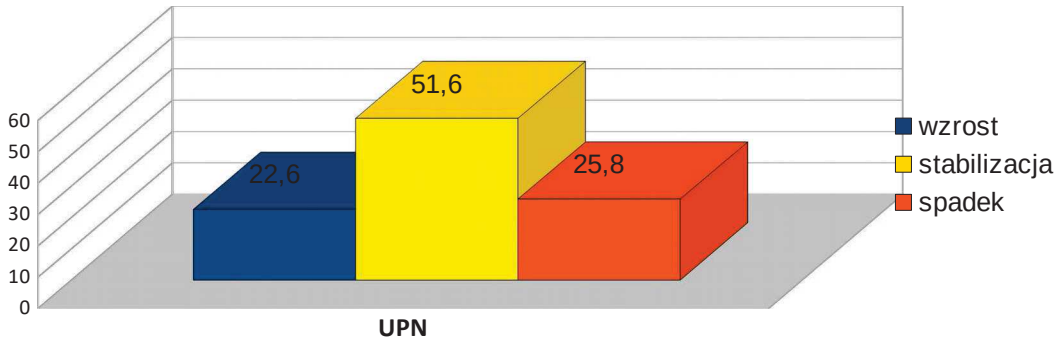
Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy wartości UPN w I kontroli względem grup wiekowych (p=0,1771).

Dzieci od 1 do 5 rż miały istotnie wyższą wartość UPN w okresie II kontroli (p=0,0276).

W grupie dzieci poniżej 1 rż wykazano istotną statystycznie zmianę wartości UPN w badanych okresach (p=0,0035). Wartość UPN przed zabiegiem była istotnie wyższa w porównaniu do wartości UPN w II kontroli (p<0,05).

W grupie dzieci od 1 do 5 rż nie stwierdzono istotnej statystycznie zmiany wartości UPN (p=0,7711) w badanych okresach kontrolnych.

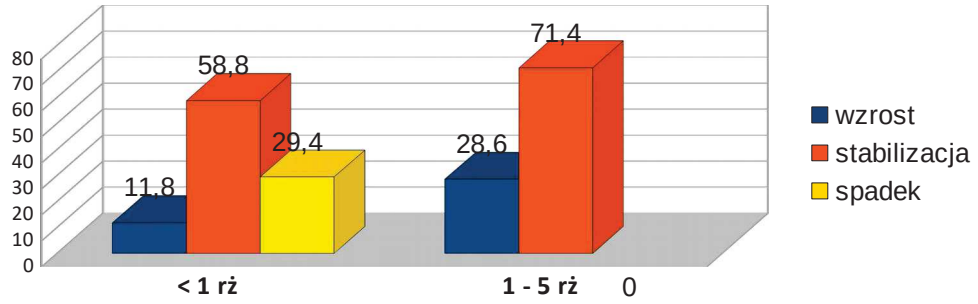
Ilustracja 30: Zmiany w zakresie UPN w grupie prospektywnej.



Kontrole badania renoscyntygraficzne wykazały poprawę UPN u 7 (22,6%) stabilizację u 16 (51,6%) i pogorszenie u 8 (25,8%) dzieci w całej grupie prospektywnej.

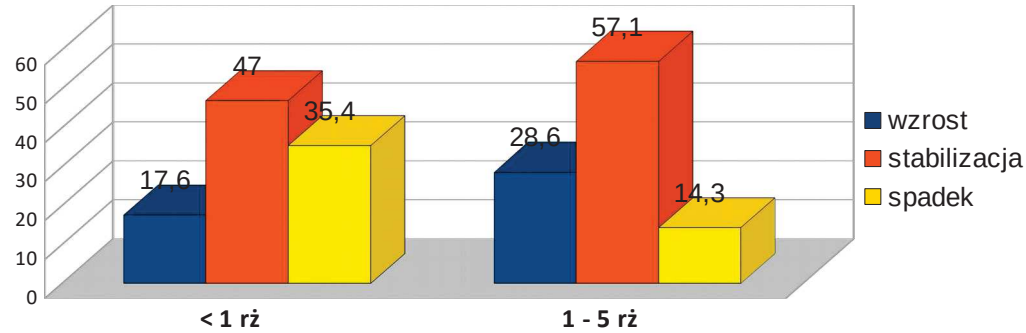
Analizując wyniki badań renoscyntygraficznych uzyskane podczas I kontroli, zaobserwowano wzrost wartości UPN u 4 dzieci (28,6%) w grupie dzieci operowanych między 1 i 5 rż, podczas gdy w drugiej z grup poprawa była obserwowana jedynie u 2 (11,8%) pacjentów. Spadek wartości UPN wystąpił jedynie w grupie dzieci operowanych w wieku niemowlęcym - 5 (29,4%) dzieci.

Ilustracja 31: Zmiany wartości UPN w obrębie grup wiekowych w I kontroli



Odniesienie wyników wykonanych podczas II kontroli do badań wyjściowych, wykazało niewielkie zmiany w stosunku do obrazu z kontroli I. Odsetek stabilizacji był w obu grupach podobny 47% (8) i 57,1% (8). Natomiast odsetek wzrostów UPN był wyższy a odsetek spadków niższy grupie dzieci operowanych min 1 – 5 rż.

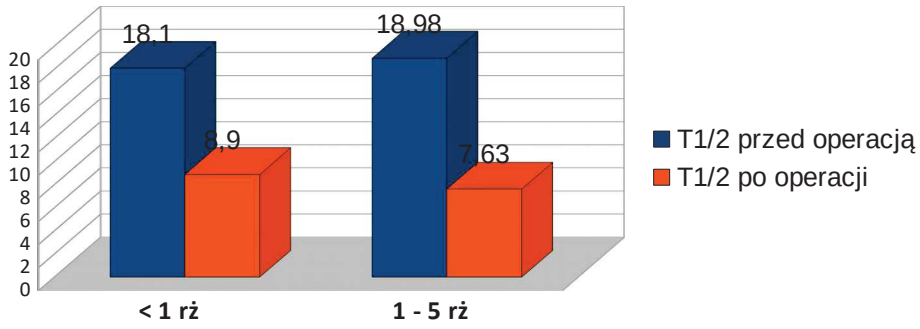
Ilustracja 32: Zmiany wartości UPN w obrębie grup wiekowych w II kontroli.



W obrębie całej grupy prospektywnej widoczna jest stopniowa normalizacja parametru T1/2 na przestrzeni 2-letniej obserwacji. Średni czas T1/2 przed zabiegiem

wśród dzieci leczonych przed 1 rż wyniósł 18,1min a w grupie dzieci starszych 18,98 min. Średni wynik kontroli wyniósł w młodszej grupie 8,9 min, a w starszej 7,63 min. Większą różnicę zanotowano w grupie starszej Δ 11,26 min a w młodszej Δ 9,2 min.

Ilustracja 33: Średnie wartości T1/2 przed i po zabiegu.

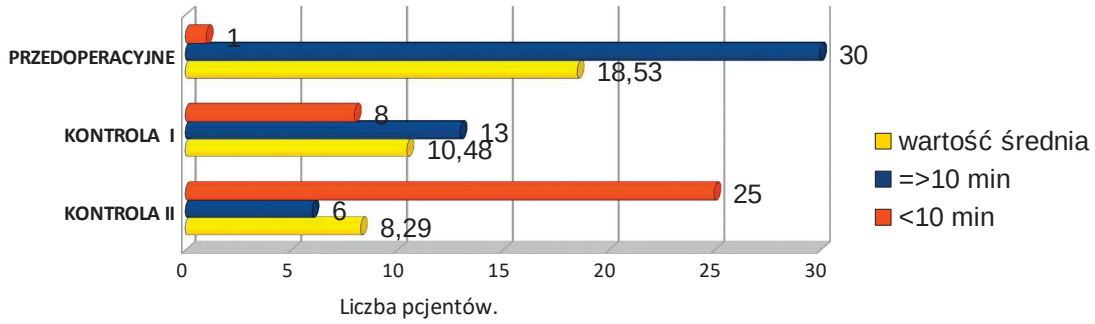


W badaniach wyjściowych u 1 pacjenta (3,2%) obserwowano T1/2 <10 minut, w pierwszej kontroli już u 8 (25,8%), a w ostatnim badaniu u 25 pacjentów (80,6%). Wśród sześciorga dzieci z wydłużonym T1/2 jedynie u 3 wyniósł on ponad 15 minut.

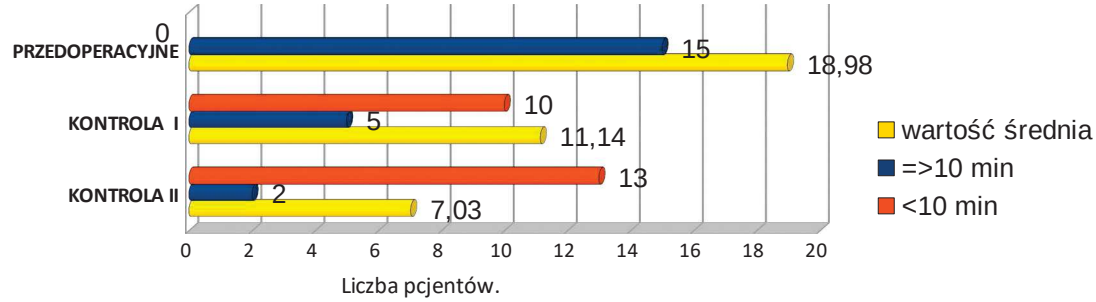
W grupie w której czas T1/2 był wydłużony w badaniu kontrolnym, u 2 pacjentów obserwowano spadek UPN, u 2 wzrost i u 2 stabilizację. U 5 pacjentów obserwowano stabilizację w obrazie USG a w 1 przypadku poprawę.

Wśród pacjentów, u których w II badaniu kontrolnym czas T1/2 był prawidłowy, oceniono jego korelację z UPN oraz parametrami określanymi w badaniu ultrasonograficznym. Wymiary miedniczki w wyjściowym badaniu USG były najmniejsze u pacjentów ze stabilizacją UPN - (27,35 mm), największe zaś u tych ze spadkiem UPN - (30,66 mm). Wymiary kielichów były najmniejsze w grupie dzieci ze stabilizacją - (15,9 mm), a największe ze wzrostem UPN - (18 mm). Miąższ nerki był najwęższy (4,35 mm) wśród pacjentów ze spadkiem UPN, a najszerszy (5,49 mm) w grupie ze stabilizacją UPN.

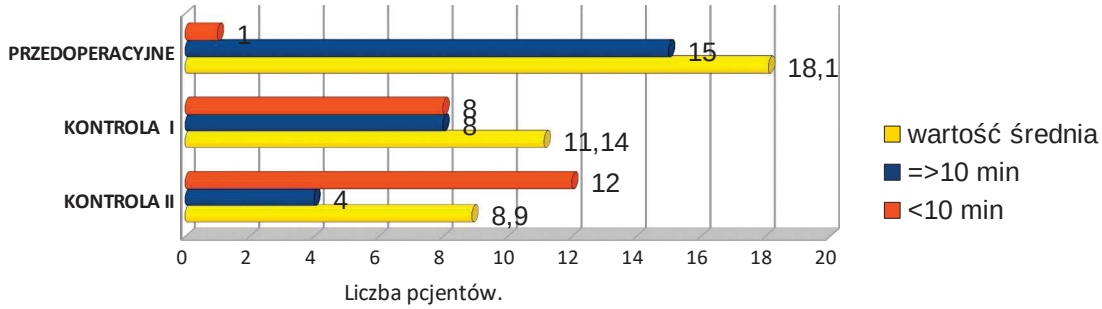
Ilustracja 34: Zakresy T1/2 w grupie prospektywnej.



Ilustracja 35: Zakresy T1/2 w grupie operowanych < 1 rż.



Ilustracja 36: Zakresy T1/2 w grupie operowanych 1 – 5 rż.



W całej grupie otrzymano tylko jedną istotną statystycznie korelacje pomiędzy AP i T1/2; ze wzrostem AP wzrastał T1/2. Analizy w grupach wiekowych pokazały tylko jedną istotną statystycznie korelacje pomiędzy AP i T1/2 u dzieci <1 rż.; ze wzrostem AP wzrastał T1/2.

Tabela 13: Korelacje między wynikami badania USG wyjściowym (AP, KK,M, SFU) a wynikami scyntygrafii kontrolnej w obrębie grup wiekowych.

	UPN		T1/2	
	1 rż	**1-5 rż**	**1 rż**	**1-5 rż**
AP				
R	-0,04	-0,02	0,73	0,04
P-value	0,8669	0,9580	0,0008	0,9047
KK				
R	0,01	0,09	0,04	0,16
P-value	0,9943	0,7639	0,8801	0,5817
M				
R	0,06	0,01	0,22	-0,16
P-value	0,8238	0,9726	0,4016	0,5791
SFU				
R	0,06	-0,10	0,01	0,04
P-value	0,8087	0,7371	1,00	0,8940

2.3. Ocena wyników badania histopatologicznego.

Analiza bioptatów z miąższu nerki pobranych podczas pieloplastyki od 28 pacjentów wykazała, iż w 25 przypadkach (89,3%) występowały histologiczne wykładniki procesu włóknienia i uszkodzenia miąższu nerek, a jedynie w 3 bioptatach (10,7%) obraz miąższu nerki był prawidłowy. Nasilenie zmian obserwowanych było umiarkowane. W 3 (10,7%) przypadkach rozpoznano stopień III a w 22 (78,6%) - stopień II wg Elder. W grupie dzieci operowanych poniżej 1 rż st. III wystąpił w 2 (12,5%) przypadkach, a w grupie leczonych w starszym wieku u 1 (8,3 %) pacjenta.

Wśród pacjentów, u których rozpoznano III st. wg Elder w badaniach wyjściowych UPN wyniósł średnio 48%. Poszczególne wartości wynosiły odpowiednio 28%, 51% i 65%. W grupie dzieci z rozpoznanym st II wg Elder średnia wartość wyjściowego UPN wyniosła 52,31%. Z kolei w grupie z prawidłowym obrazem nerki w biopsji wartość wyjściowa UPN wyniosła średnio 49,85%.

Analiza poszczególnych elementów ocenianych w wyjściowym badania USG jak i ocena stopnia wodonercza wg SFU zostały skorelowane z wynikami badania histopatologicznego. Średni wymiar miedniczki w grupie dzieci z III st. wg Elder wynosił 32,67 mm, a w grupie ze st. II - 27,57 mm natomiast wśród pacjentów z ze st. I - 29 mm. Z kolei wymiary kielichów wynoszą odpowiednio 16,6 mm i 15,43 mm i 17,5 mm. Grubość

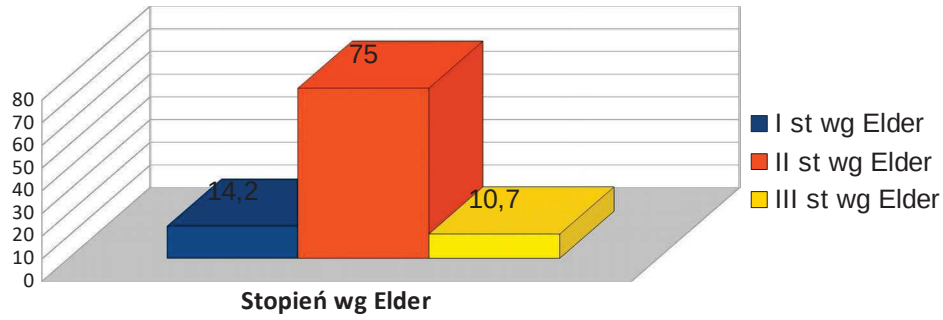
miąższu wynosiła średnio 3,87 mm w grupie z III st. wg Elder, 5,23 mm w grupie ze st. II i 5,25 mm w grupie ze st. I. Wśród dzieci z rozpoznanym III st. wg Elder u wszystkich rozpoznano wodonercze w 4 st. wg SFU, natomiast w grupie z II st. u 16 z 22 (72,7 %) pacjentów. U wszystkich pacjentów z prawidłowym obrazem histopatologicznym rozpoznano 4 st. wodonercza wg SFU.

Porównanie zmian w badaniu histopatologicznym z wynikami badań kontrolnych pozwala na ocenę wartości predykcyjnej tych badań. Porównując wyniki renoscyntygrafii w obrębie obu grup histopatologicznych widać niewielką różnicę w wartościach średnich lecz brak istotnych statystycznie różnic.

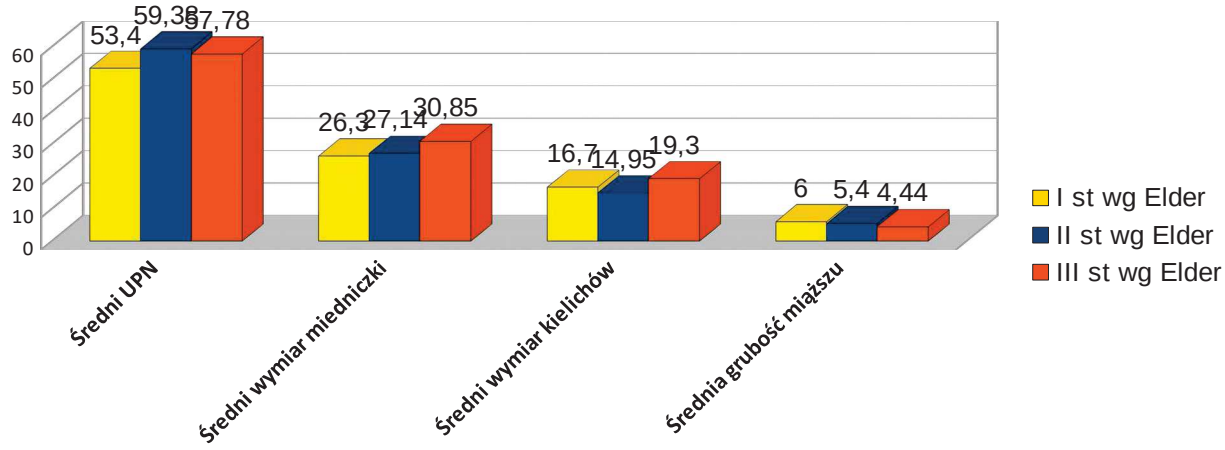
Średnie UPN w grupie ze st. III wyniosło 46,3%, w grupie ze st. II - 48,17 %, natomiast w grupie ze st. I - 54 %. Średni wymiar AP miedniczki wyniósł odpowiednio 10 mm, 9,55 mm i 9,5mm. Średni wymiar kielichów wyniósł odpowiednio 8,6 mm, 9,83 mm i 11,25 mm. Średnia grubość miąższu wyniósł odpowiednio 7,6 mm, 7,52 mm i 7,5mm.

W badaniu USG kontrolnym w obrębie grupy ze st. III wg Elder stwierdzono w 1 przypadku st. 4 wg SFU, w 1 przypadku st. 3 i w 1 przypadku st. 2. Z kolei w grupie z rozpoznanym II st. wg Elder stwierdzono st. 4 wg SFU u 6, st. 3 u 4 i st. 2 u 11 pacjentów. Wśród pacjentów z rozpoznanym I st. wg Elder, stwierdzono st 4 wg SFU u 2 pacjentów, a st. 3 wg SFU u 1 pacjenta. Dane te przedstawiono poniżej.

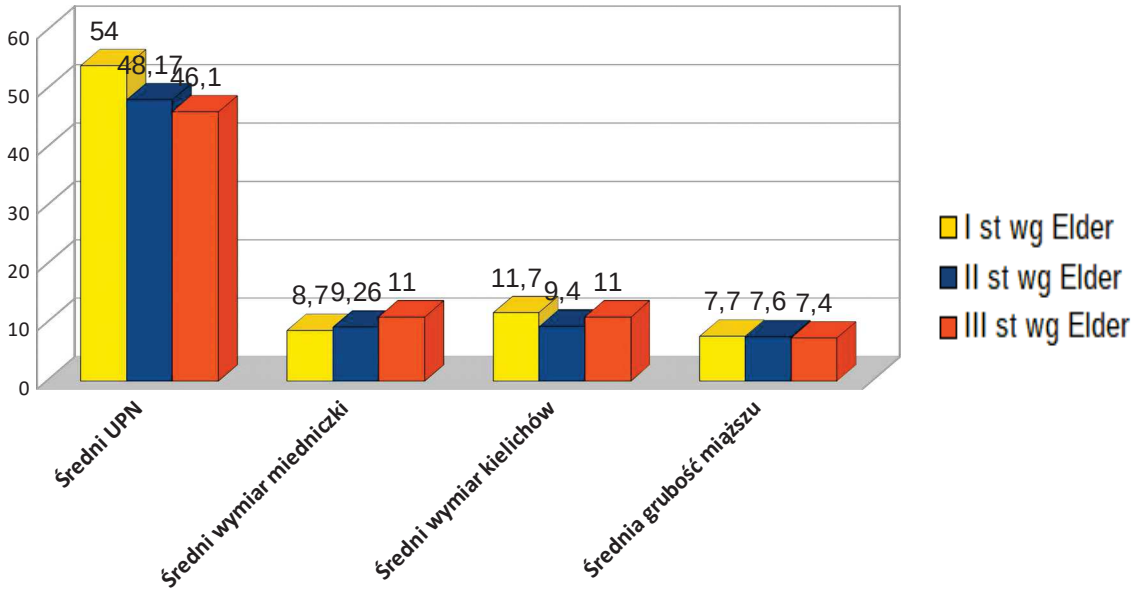
Ilustracja 37: Częstotliwość występowania zmian w badaniach histopatologicznych.



Ilustracja 38: Średnie wartości wyjściowych danych renoscyntygraficznych i ultrasonograficznych z podziałem na st wg Elder.



Ilustracja 39: Średnie wartości kontrolnych danych renoscyntygraficznych i ultrasonograficznych z podziałem na st wg Elder.



Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami wg Elder w odniesieniu do parametrów kwalifikacyjnych i kontrolnych USG oraz scyntygrafii.

2.4. Ocena wyników badań biochemicznych krwi.

W obrębie całej grupy, mierzone parametry surowicy krwi (sód, potas, chlorki, mocznik i kreatynina) mieściły się w granicach normy zarówno przed zabiegiem, jak i w czasie kontroli. Wyniki przedstawiono w załączniku nr 2.

2.5. Ocena wyników pomiarów markerów biochemicznych w moczu.

Cała grupa prospektywna została poddana badaniu poziomów poszczególnych markerów biochemicznych w próbkach moczu, pobieranych według schematu podanego w rozdziale o metodach badania. We wszystkich badanych próbkach moczu został wykonany pomiar poziomu kreatyniny w mg/dl. Wartości poszczególnych pomiarów markerów dla odpowiednich próbek zostały zamieszczone w załączniku nr 2.

2.5.1. TGF beta 1

Tabela 14: Średnie wartości TGF beta 1 w moczu.

TGF beta		wszyscy	<1 rż	1 – 5 rż
M	pg/ml	102,79	128,34	75,92
	pg/mg K	894,01	1318,93	440,76
P	pg/ml	54,2	56,71	47,74
	pg/mg K	324,1	421,83	244,23
I	pg/ml	42	39,1	44,18
	pg/mg K	291,82	213,99	375,23
II	pg/ml	28,73	30,42	25,94
	pg/mg K	219,38	201,97	236,63

Tabela 15. Analiza czułości, swoistości i ROC dla TGF beta 1 pg/ml.

	Badana grupa
AUC	0,92
95%CI	[0,83;1,00]
P-value	0,0001
Proponowany punkt odcięcia	
Metoda stycznej	12
Czułość	96,8%
Swoistość	80,0%
Indeks Youdena	12
Czułość	96,8%
Swoistość	80,0%

Proponowany punkt odcięcia dla TGF beta 1 pg/ml (metoda stycznej), który różnicuje

pacjentów ze względu na chorobę to **12 pg/ml**. Wyższe wartości TGF beta 1 pg/ml wpływają na częstsze występowanie choroby. Wartość pola pod krzywą ROC była istotna statystycznie (p=0,0001).

Wykres 1. Krzywa ROC dla TGF beta 1 pg/ml.

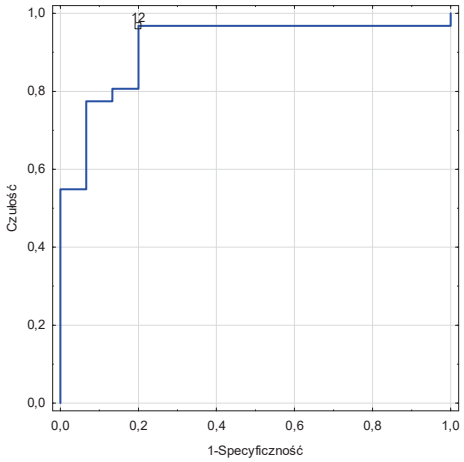
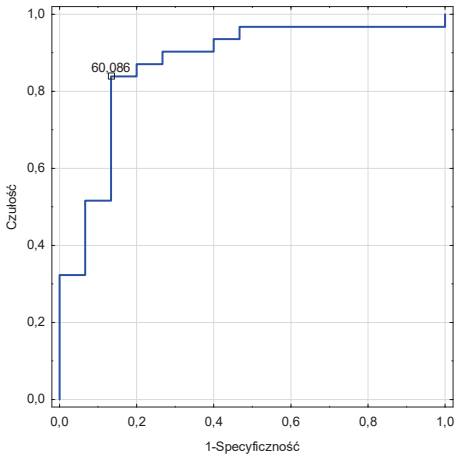


Tabela 16. Analiza czułości, swoistości i ROC dla TGF beta 1 pg/mg K.

	Badana grupa
AUC	0,87
95%CI	[0,75;0,99]
P-value	0,0001
Proponowany punkt odcięcia	
Metoda stycznej	60,09
Czułość	83,9%
Swoistość	86,7%
Indeks Youdena	60,09
Czułość	83,9%
Swoistość	86,7%

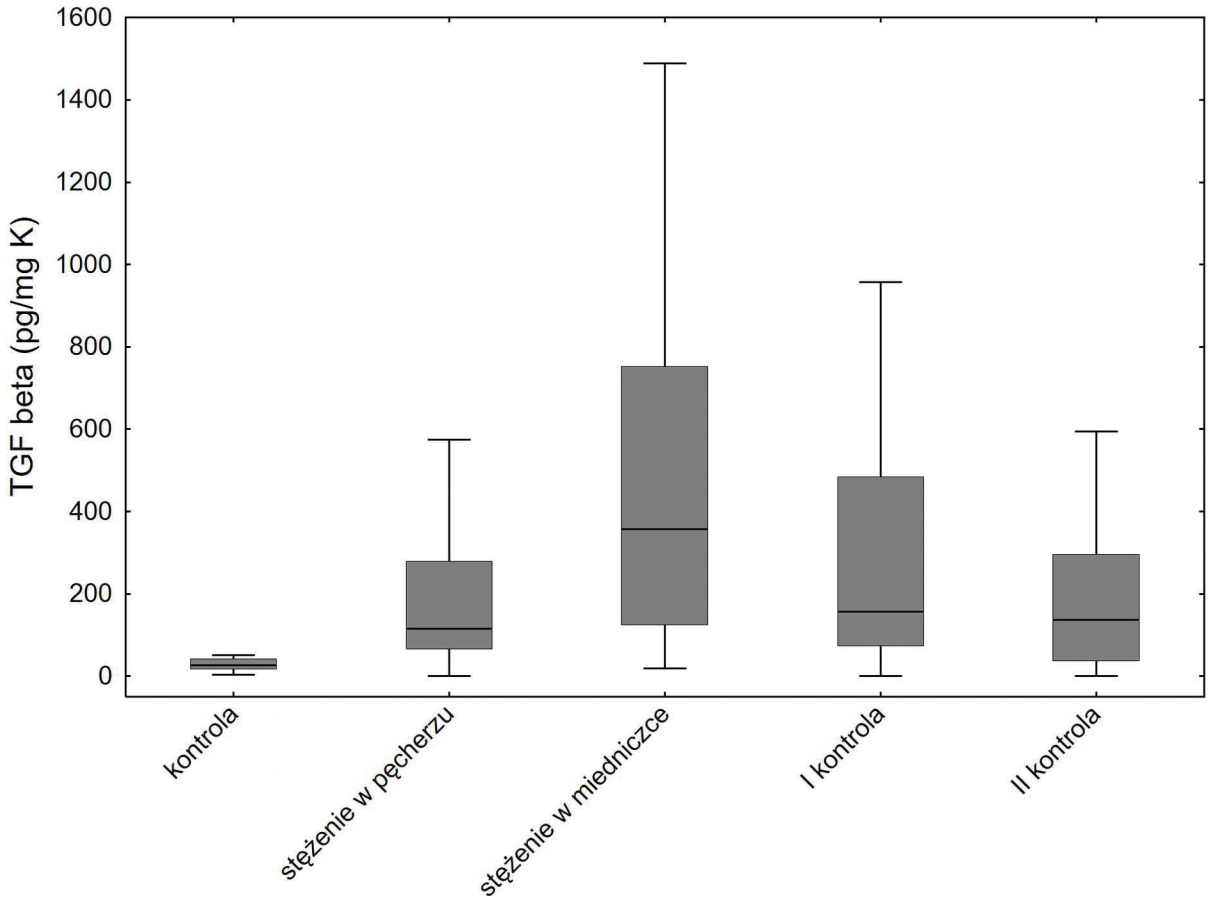
Proponowany punkt odcięcia dla TGF beta pg/mg K (metoda stycznej), który różnicuje pacjentów ze względu na chorobę to **60,09 pg/mg K**. Wyższe wartości TGF pg/mg K wpływają na częstsze występowanie choroby. Wartość pola pod krzywą ROC była istotna statystycznie (p=0,0001).

Wykres 2. Krzywa ROC dla TGF beta 1 pg/mg K.



Widoczny jest istotny statystycznie stopniowy spadek poziomów TGF beta 1 w kolejnych próbkach kontrolnych największy w pierwszej kontroli.

Ilustracja 40: Stężenia TGFbeta1 w moczu grupy badanej i kontrolnej.



2.5.2. NGAL

Tabela 17: Średnie wartości NGAL w moczu.

NGAL		wszyscy	<1 rż	1 – 5 rż
M	pg/ml	737,43	822,11	646,48
	ng/mg K	4,5	5,44	3,5
P	pg/ml	433,7	512,4	409,19
	ng/mg K	2,5	3,31	0,1
I	pg/ml	187,73	204,52	183,16
	ng/mg K	1,68	1,52	1,99
II	pg/ml	92,2	118,5	70,98
	ng/mg K	0,67	0,82	0,55

Tabela 18. Analiza czułości, swoistości i ROC dla NGAL pg/ml.

	Badana grupa
AUC	0,96
95%CI	[0,92;1,00]
P-value	0,0001
Proponowany punkt odcięcia	
Metoda stycznej	4,45
Czułość	100,0%
Swoistość	80,0%
Indeks Youdena	62,30
Czułość	80,6%
Swoistość	100,0%

Proponowany punkt odcięcia dla NGAL pg/ml (metoda stycznej), który różnicuje pacjentów ze względu na chorobę to **4,45 pg/ml**. Wyższe wartości NGAL pg/ml wpływają na częstsze występowanie choroby. Wartość pola pod krzywą ROC była istotna statystycznie (p=0,0001).

Wykres 3. Krzywa ROC dla NGAL pg/ml.

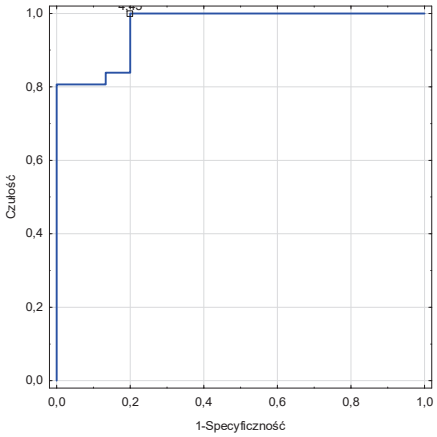
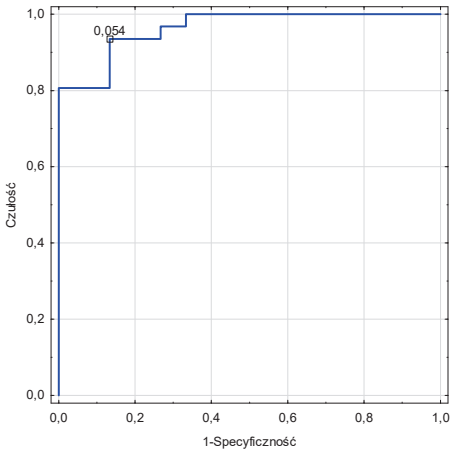


Tabela 19. Analiza czułości, swoistości i ROC dla NGAL pg/mg K.

	Badana grupa
AUC	0,96
95%CI	[0,92;1,00]
P-value	0,0001
Proponowany punkt odcięcia	
Metoda stycznej	0,05
Czułość	93,5%
Swoistość	86,7%
Indeks Youdena	0,19
Czułość	77,4%
Swoistość	100,0%

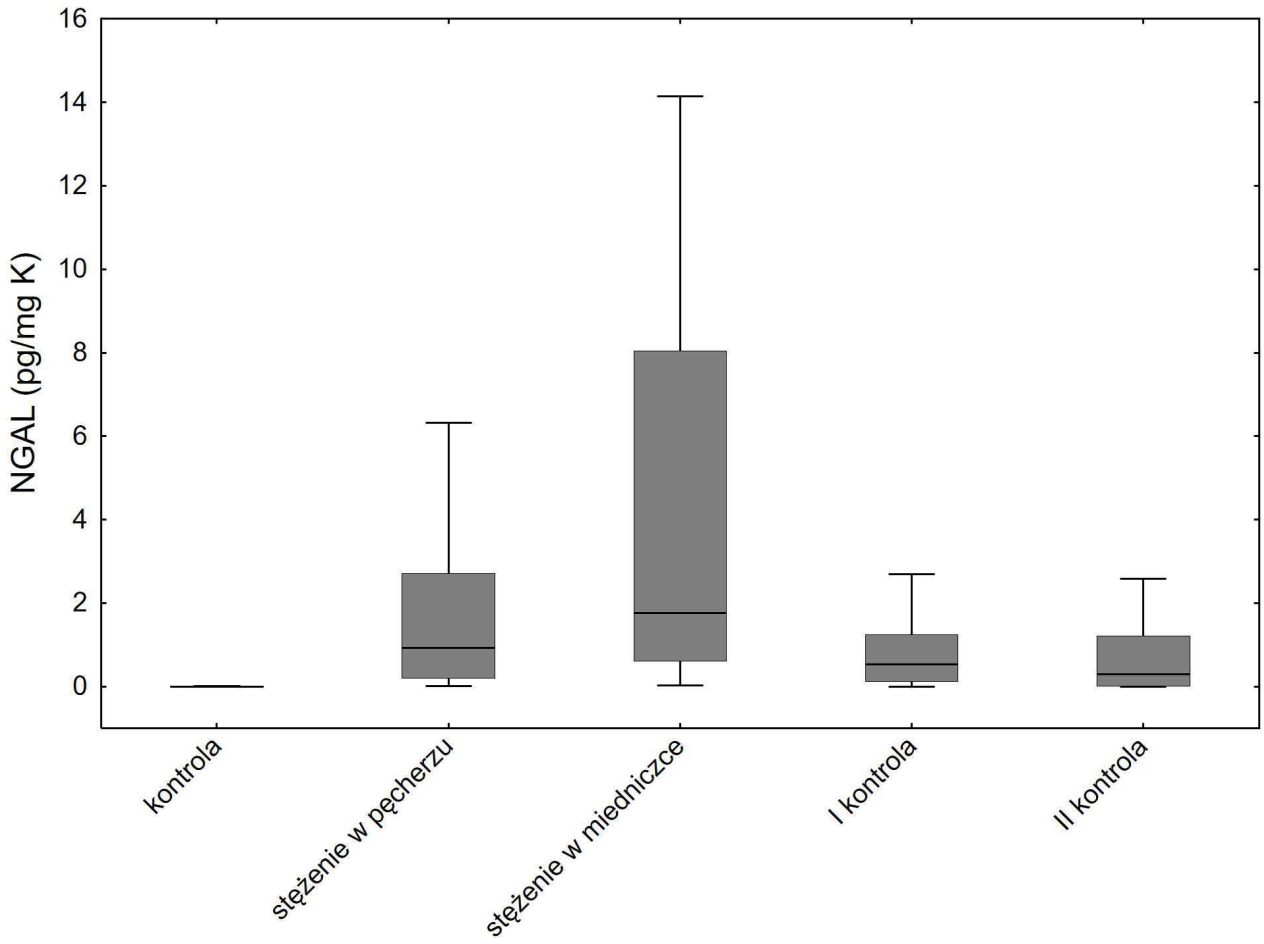
Proponowany punkt odcięcia dla NGAL pg/mg K (metoda stycznej), który różnicuje pacjentów ze względu na chorobę to **0,05 pg/mg K**. Wyższe wartości NGAL pg/mg K wpływają na częstsze występowanie choroby. Wartość pola pod krzywą ROC była istotna statystycznie (p=0,0001).

Wykres 4. Krzywa ROC dla NGAL ng/mg K.



Widoczny jest stopniowy istotny statystycznie spadek poziomów NGAL w kolejnych próbkach kontrolnych największy w pierwszej kontroli.

Ilustracja 41: Stężenia NGAL w moczu grupy badanej i kontrolnej.



2.5.3. L-FABP

Tabela 20: Średnie wartości L-FABP w moczu.

L-FABP		wszyscy	<1 rż	1 – 5 rż
M	ng/ml	15,56	22,57	8,08
	µg/g K	215,8	376,19	44,73
P	ng/ml	4,64	5	4,46
	µg/g K	22,00	33,78	11,7
I	ng/ml	2,59	3,08	2,04
	µg/g K	13,61	11,41	15,81
II	ng/ml	1,31	1,83	0,85
	µg/g K	9,23	11,65	7,29

Tabela 21. Analiza czułości, swoistości i ROC dla L-FABP ng/ml.

	Badana grupa
AUC	0,92
95%CI	[0,83;1,00]
P-value	0,0001
Proponowany punkt odcięcia	
Metoda stycznej	0,10
Czułość	90,3%
Swoistość	93,3%
Indeks Youdena	0,10
Czułość	90,3%
Swoistość	93,3%

Proponowany punkt odcięcia dla L-FABP pg/ml (metoda stycznej), który różnicuje pacjentów ze względu na chorobę to **0,10 pg/ml**. Wyższe wartości L-FABP pg/ml wpływają na częstsze występowanie choroby. Wartość pola pod krzywą ROC była istotna statystycznie (p=0,0001).

Wykres 5. Krzywa ROC dla L-FABP pg/ml.

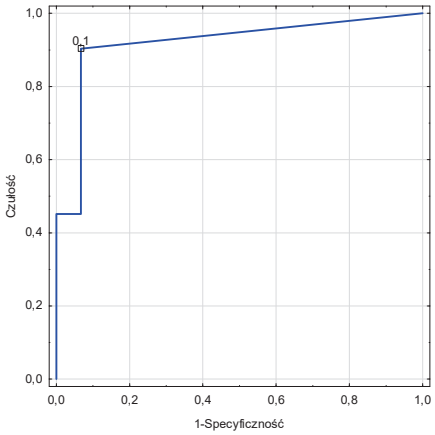
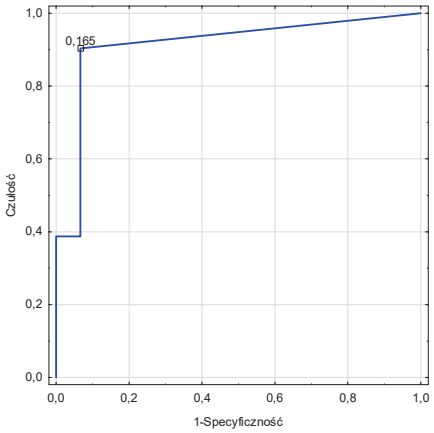


Tabela 22. Analiza czułości, swoistości i ROC dla L-FABP µg/g K.

	Badana grupa
AUC	0,91
95%CI	[0,82;1,00]
P-value	0,0001
Proponowany punkt odcięcia	
Metoda stycznej	0,17
Czułość	90,3%
Swoistość	93,3%
Indeks Youdena	0,17
Czułość	90,3%
Swoistość	93,3%

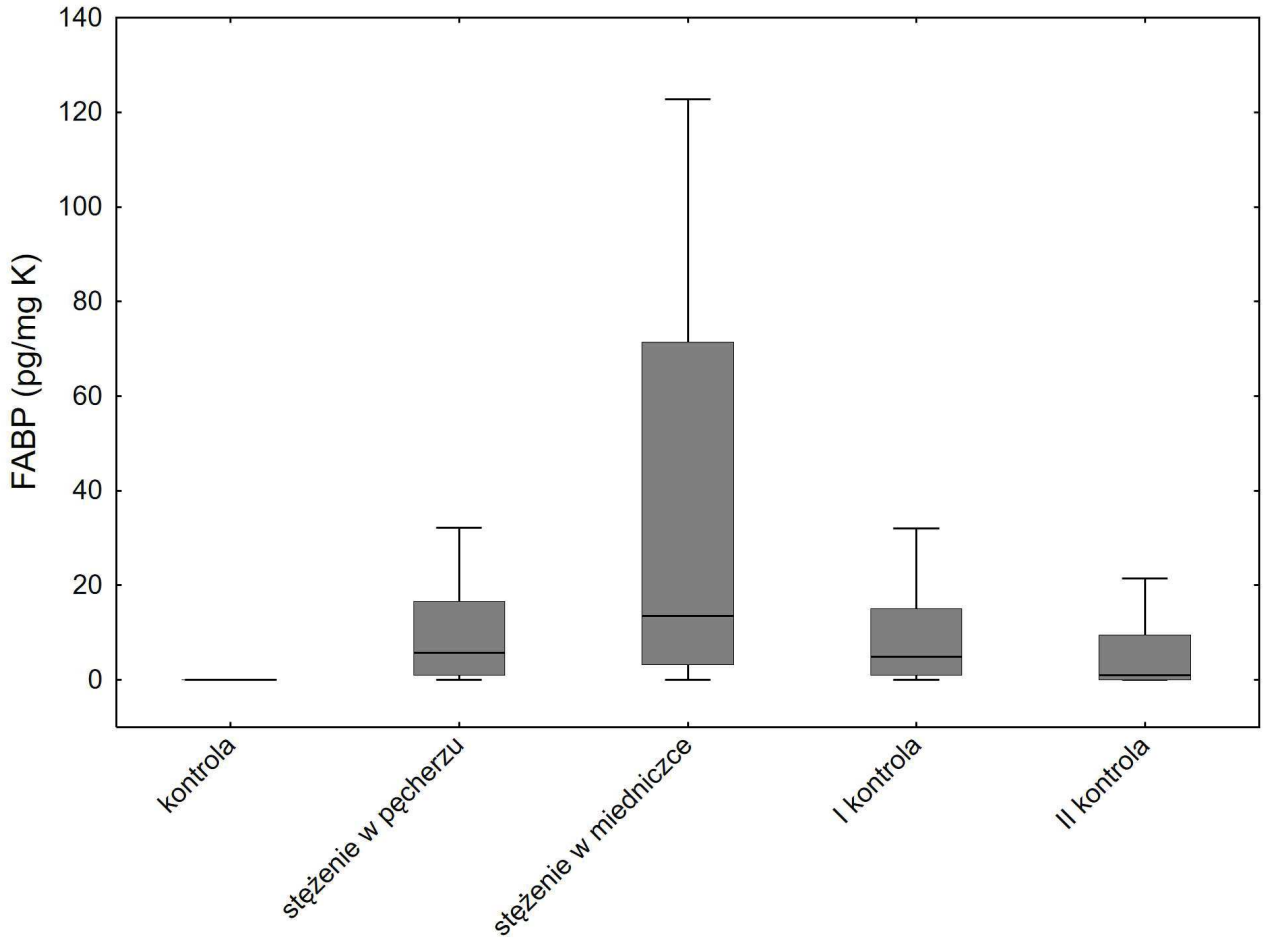
Proponowany punkt odcięcia dla L-FABP µg/g K (metoda stycznej), który różnicuje pacjentów ze względu na chorobę to **0,17pg/mg K**. Wyższe wartości L-FABP pg/mg K wpływają na częstsze występowanie choroby. Wartość pola pod krzywą ROC była istotna statystycznie (p=0,0001).

Wykres 6. Krzywa ROC dla L-FABP µg/g K.



Widoczny jest stopniowy istotny statystycznie spadek poziomów L-FABP w kolejnych próbkach kontrolnych największy w pierwszej kontroli.

Ilustracja 42: Stężenia L-FABP w moczu grupy badanej i kontrolnej.



2.5.4. RBP

Tabela 23: Średnie wartości RBP w moczu.

RBP		wszyscy	<1 rż	1 – 5 rż
M	ng/ml	113,61	92,68	135,94
	ng/mg K	669,8	785,21	551,58
P	ng/ml	50,3	46,92	52,97
	ng/mg K	275,2	366,03	202,64
I	ng/ml	24,69	24,9	24,34
	ng/mg K	174,41	169,11	182,54
II	ng/ml	11,53	8,72	14,3
	ng/mg K	68,89	40,45	98,35

Tabela 24. Analiza czułości, swoistości i ROC dla RBP ng/ml.

	Badana grupa
AUC	0,87
95%CI	[0,77;0,98]
P-value	0,0001
Proponowany punkt odcięcia	
Metoda stycznej	16,29
Czułość	90,3%
Swoistość	66,7%
Indeks Youdena	25,03
Czułość	74,2%
Swoistość	86,7%

Proponowany punkt odcięcia dla RBP ng/ml (metoda stycznej), który różnicuje pacjentów ze względu na chorobę to **16,29 ng/ml**. Wyższe wartości RBP ng/ml wpływają na częstsze występowanie choroby. Wartość pola pod krzywą ROC była istotna statystycznie (p=0,0001).

Wykres 7. Krzywa ROC dla RBP ng/ml.

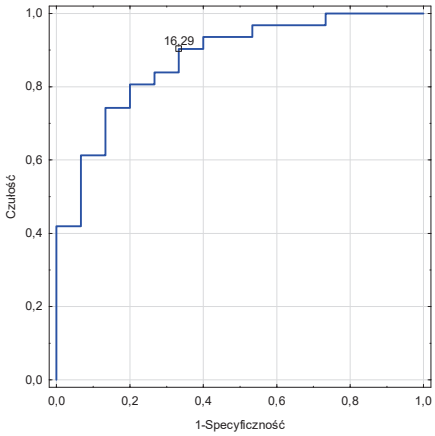
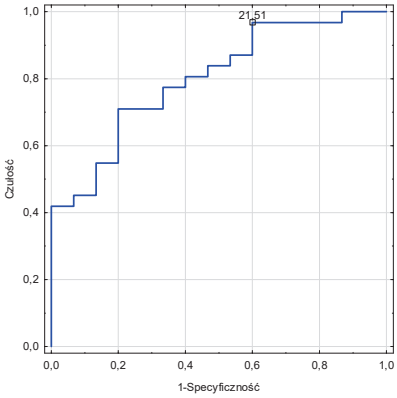


Tabela 25. Analiza czułości, swoistości i ROC dla RBP ng/mg K.

	Badana grupa
AUC	0,80
95%CI	[0,67;0,93]
P-value	0,0001
Proponowany punkt odcięcia	
Metoda stycznej	21,51
Czułość	96,8%
Swoistość	40,0%
Indeks Youdena	60,63
Czułość	71,0%
Swoistość	80,0%

Proponowany punkt odcięcia dla RBP ng/mg K (metoda stycznej), który różnicuje pacjentów ze względu na chorobę to **21,51 ng/mg K**. Wyższe wartości RBP ng/mg K wpływają na częstsze występowanie choroby. Wartość pola pod krzywą ROC była istotna statystycznie (p=0,0001).

Wykres 8. Krzywa ROC dla RBP ng/mg K.



Widoczny jest stopniowy istotny statystycznie spadek poziomów RBP w kolejnych próbkach kontrolnych największy w pierwszej kontroli.

Ilustracja 43: Stężenia RBP w moczu grupy badanej i kontrolnej.

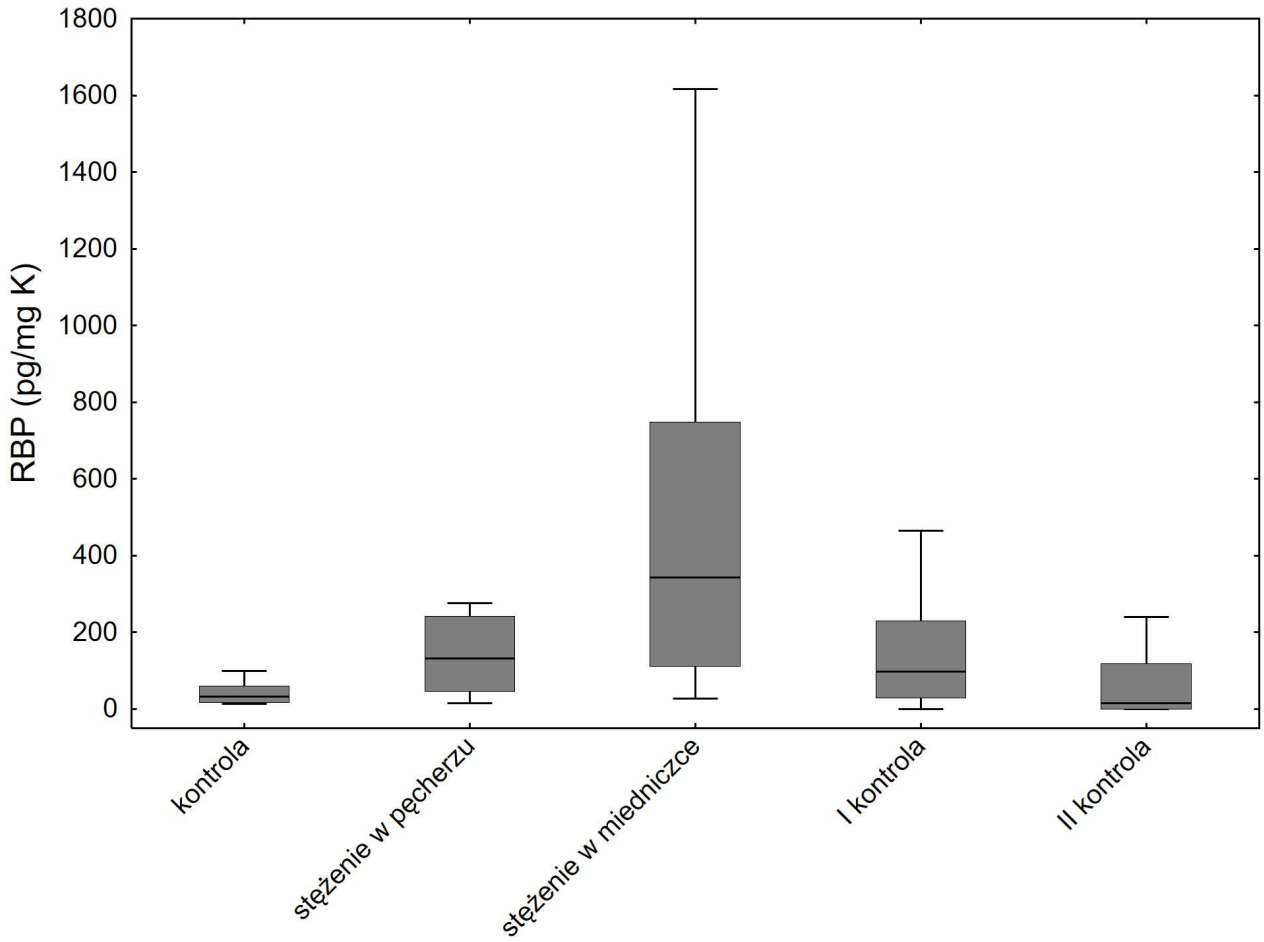


Tabela 26. Analiza stężeń markerów względem grup badanych.

		GRUPA KONTROLNA N=15	GRUPA BADANA N=31			P-value		
			PRÓBKA WYJŚCIOWA	PRÓBKA KONTROLNA I	PRÓBKA KONTROLNA II	P1	P2	P3
TGF β1	pg/ml	śr. (SD) **12,3 (12,9)** zakres (min-max) **1,7-50,5** mediana **7,2** **95%CI [5,1;19,5]**	śr. (SD) **54,2 (31,9)** zakres (min-max) **0,0-150,0** mediana **59,3** 95%CI **[42,4;65,9]**	śr. (SD) zakres (min-max) mediana 95%CI	śr. (SD) zakres (min-max) mediana 95%CI	0,0001	0,0001	0,0139
	pg/mgK	śr. (SD) **44,9 (56,1)** zakres (min-max) **3,4-227,6** mediana **26,8** 95%CI **[13,8;76,0]**	śr. (SD) **324,1 (473,9)** zakres (min-max) **0,0-1 822,6** mediana **115,4** 95%CI **[150,3;497,9]**	śr. (SD) zakres (min-max) mediana 95%CI	śr. (SD) zakres (min-max) mediana 95%CI	0,0001	0,7655	0,0046
L FABP	ng/ml	śr. (SD) **0,2 (0,7)** zakres (min-max) **0,0-2,6** mediana **0,0** 95%CI **[-0,2;0,5]**	śr. (SD) **4,6 (7,5)** zakres (min-max) **0,0-38,3** mediana **2,4** 95%CI **[1,9;7,4]**	śr. (SD) zakres (min-max) mediana 95%CI	śr. (SD) zakres (min-max) mediana 95%CI	0,0001	0,0001	0,0070
	µg/gK	śr. (SD) **0,6 (2,3)** zakres (min-max) **0,0-8,9** mediana **0,0** 95%CI **[-0,7;1,9]**	śr. (SD) **22,0 (59,3)** zakres (min-max) **0,0-327,4** mediana **5,8** 95%CI **[0,3;43,8]**	śr. (SD) zakres (min-max) mediana 95%CI	śr. (SD) zakres (min-max) mediana 95%CI	0,0001	0,0115	0,0053
NGAL	pg/ml	śr. (SD) **6,6 (12,4)** zakres (min-max) **0,0-33,9** mediana **0,0** 95%CI **[-0,3;13,5]**	śr. (SD) **433,8 (427,6)** zakres (min-max) **4,5-1 693,2** mediana **304,5** 95%CI **[276,9;590,6]**	śr. (SD) zakres (min-max) mediana 95%CI	śr. (SD) zakres (min-max) mediana 95%CI	0,0001	0,0001	0,0002
	pg/mgK	śr. (SD) **0,0 (0,0)** zakres (min-max) **0,0-0,1** mediana **0,0** 95%CI **[0,0;0,0]**	śr. (SD) **2,5 (3,9)** zakres (min-max) **0,0-14,5** mediana **0,9** 95%CI **[1,0;3,9]**	śr. (SD) zakres (min-max) mediana 95%CI	śr. (SD) zakres (min-max) mediana 95%CI	0,0001	0,0268	0,0002
RBP	ng/ml	śr. (SD) **14,8 (12,6)** zakres (min-max) **1,9-49,8** mediana **12,2** 95%CI **[7,9;21,8]**	śr. (SD) **50,3 (41,2)** zakres (min-max) **5,3-195,3** mediana **35,0** 95%CI **[35,2;65,4]**	śr. (SD) zakres (min-max) mediana 95%CI	śr. (SD) zakres (min-max) mediana 95%CI	0,0001	0,0001	0,0829
	ng/mgK	śr. (SD) **50,9 (47,5)** zakres (min-max) **13,6-159,0** mediana **32,1** 95%CI **[24,6;77,2]**	śr. (SD) **275,2 (445,5)** zakres (min-max) **14,7-2 037,9** mediana **132,1** 95%CI **[111,8;438,6]**	śr. (SD) zakres (min-max) mediana 95%CI	śr. (SD) zakres (min-max) mediana 95%CI	0,0011	0,0013	0,2057

P1 – korelacja pomiędzy próbką wyjściową i grupą kontrolną.

P2 – korelacja pomiędzy próbką wyjściową i drugą kontrolą.

P3 – korelacja pomiędzy próbką drugą kontrolną i grupą kontrolną.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic stężeń markerów ze względu na grupy wiekowe.

2.6. Ocena korelacji stężeń markerów z wybranymi parametrami badań: obrazowego i patomorfologicznego.

2.6.1. Korelacja z wynikami badania patomorfologicznego.

Nie stwierdzono żadnych istotnych statystycznie zależności pomiędzy stopniem wg Elder i stężeniem markerów z jednym wyjątkiem. W grupie pacjentów z stopniem 3 wg skali wg Elder stężenie L-FABP pg/mg K było istotnie wyższe w porównaniu do pacjentów z stopniem 1 wg skali wg Elder (p=0,0120). W pozostałych przypadkach nie stwierdzono istotnych statystycznie zależności.

2.6.2. Korelacja z wymiarami AP miedniczek w badaniu wyjściowym i kontrolnych.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji wymiaru AP z markerami biochemicznymi zarówno w badaniu wyjściowym jak i kontrolnych.

2.6.3. Korelacja z wymiarami kielichów miedniczek w badaniu wyjściowym i kontrolnych.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji wymiarów KK kielichów z markerami biochemicznymi zarówno w badaniu wyjściowym jak i kontrolnych.

*2.6.*4. Korelacja z wartością grubości miąższu w badaniu wyjściowym i kontrolnych.

Stwierdzono, iż ze wzrostem wartości grubości miąższu M w badaniu kontrolnym II, istotnie malała wartość TGF beta 1 M pg/mg (współczynnik korelacji -0,43, p=0,0153) . W pozostałych przypadkach nie stwierdzono korelacji istotnej statystycznie.

2.6.5. Korelacja z ze stopniem wodonercza wg SFU w badaniu wyjściowym i kontrolnych.

Wraz ze wzrostem stopnia wodonercza wg SFU w badaniu wyjściowym, rosła wartość TGF beta 1 M pg/mg K (współczynnik korelacji 0,43, p= 0,0154). W pozostałych przypadkach nie stwierdzono korelacji istotnej statystycznie.

2.6.6. Korelacja z wartością HI w badaniach kontrolnych.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji USG HI z markerami biochemicznymi.

2.6.7. Korelacja z wartością UPN w badaniu wyjściowym i kontrolnych.

Wraz ze wzrostem wartości UPN w badaniu wyjściowym rosła wartość NGAL M pg/ mg K (współczynnik korelacji 0,38, p=0,0371). Wraz ze wzrostem wartości UPN w badaniu kontrolnym I malały wartości L-FABP (L-FABP P pg/ml: współczynnik korelacji -0,48, p=0,0065, L-FABP P pg/mg K: współczynnik korelacji -0,43, p=0,0164). W pozostałych przypadkach nie stwierdzono korelacji istotnej statystycznie. W badaniu kontrolnym II wraz ze wzrostem wartości UPN malały wartości L-FABP oraz rosły RBP P pg/mg K. (L-FABP P pg/ml : współczynnik korelacji -0,43, p=0,0171, L-FABP P pg/mg K: współczynnik korelacji –0,43, p=0,0145, RBP P pg/mg K : współczynnik korelacji 0,36, p=0,0450). W pozostałych przypadkach nie stwierdzono korelacji istotnej statystycznie.

2.6.8. Korelacja z wartością T1/2 w badaniu wyjściowym i kontrolnych.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji T1/2 z markerami biochemicznymi.

V DYSKUSJA

1. Wstęp

Problematyka wodonercza wrodzonego dotyczy zarówno trudności w rozpoznaniu istotnej przeszkody w odpływie moczu i potwierdzeniu postępowania procesu uszkadzania miąższu nerki na jego wczesnym etapie jak i wyboru właściwego momentu kwalifikacji do leczenia operacyjnego. Jest to spowodowane brakiem narzędzi pozwalających na jednoznaczna ocenę stopnia zaawansowania procesu chorobowego w danym momencie, bez wykorzystania obserwacji jako podstawy badania (35, 44). Dlatego też, znajdujemy się wciąż na etapie, w którym diagnozując wodonercze wrodzone, zmuszeni jesteśmy zaakceptować fakt, iż stosujemy wciąż niedoskonałe metody diagnostyczne i że w trakcie obserwacji, proces uszkadzania nerki może postępować (44, 88). Paradoksalnie oczekujemy istotnego zaawansowania zmian, aby decydować się zgodnie z definicjami i algorytmami na leczenie operacyjne WW (75). Murer et al sugeruje, że oczekiwanie na spadek UPN o ponad 10% nie wydaje się optymalnym postępowaniem wobec dzieci z WW, ponieważ spadek funkcji następuje po rozwinięciu się uszkodzeń na poziomie histologicznym (35).

Problem zachowania funkcji nerki po operacji zakończonej sukcesem chirurgicznym to drugi, istotny element, zależny przede wszystkim od nasilenia procesu patologicznego w nerce, który z kolei związany jest z długością jego trwania oraz innymi mniej uchwytnymi czynnikami (44). Nasilenie tych procesów w nerce wodonerczowo zmienionej nerce może być bardzo zróżnicowane u noworodka, a możliwość ich modyfikowania w życiu płodowym jest obecnej chwili ograniczona. Nie mając istotnego wpływu na wyjściowy stan nerki w momencie narodzin dziecka, należy zwrócić szczególną uwagę na te czynniki, które już po urodzeniu się dziecka mogą mieć wpływ na postępowanie procesu uszkadzania nerki.

Amling et al i Park et al podają, że celem operacyjnego leczenia wodonercza powinna być jednoznaczna poprawa odpływu moczu z miedniczki do moczowodu i pęcherza (poprawa parametru T1/2). Ewentualna poprawa bądź stabilizacja UPN jest najistotniejszą korzyścią leczenia, jednak co należy podkreślić, zależną nie tylko od skutecznie przeprowadzonej operacji (89,90). Amling et al i Chevalier et al uważają, że

uszkodzenie nerki zależy od czasu trwania obturacji, co sugeruje, że wczesne przywrócenie prawidłowego odpływu moczu z UKM poprzez skrócenie czasu obserwacji i wczesne zastosowanie leczenie chirurgicznego (35, 89, 91), pozwala na zachowanie większej masy funkcjonalnej nerki (91).

Ulman et al podaje, iż pacjenci operowani we wczesnych etapach choroby zachowują zdecydowanie lepszą funkcję nerki w dłuższych okresach obserwacji (22), a wg niektórych autorów (44, 91), leczenie operacyjne może zmniejszyć nieodwracalne uszkodzenie powstające w wyniku zaburzeń spływu z nerki. Szybkość decyzji o leczeniu chirurgicznym ma więc kluczowe znaczenie w zachowaniu funkcji nerki. I choć Craig et al i MacNeily et al podają, brak różnicy pomiędzy wynikami pieloplastyki wczesnej a odroczonej (43, 92), to biorąc po uwagę mechanizmy patofizjologiczne toczące się w nerce zmienionej wodonerczowo, przedstawione wcześniej sugestie dotyczące korzyści wynikających z wczesnego leczenie wad zaporowych, wydają się być logiczne. McAleer et al i Cornford et al wykazali, iż prowadzone zachowawczo dzieci z prenatalnym rozpoznaniem wodonercza, po pewnym czasie wymagały leczenia chirurgicznego w wyniku pogorszenia funkcji nerki. Niestety autorzy nie obserwowali ponownej poprawy funkcji nerki po zabiegu u tych pacjentów (24, 26). Dlatego szybka i jednoznaczna diagnostyka wady zaporowej z kwalifikacją do leczenia chirurgicznego w trybie pilnym przypadków z jednoznacznie potwierdzonym zaburzeniem spływu, jest kluczem do utrzymania funkcji nerek przez dalsze lata życia. Szybka kwalifikacja nie zawsze jednak oznacza kwalifikację do leczenia operacyjnego w młodym wieku, lecz raczej szybką kwalifikację prowadzonego zachowawczo dziecka w chwili stwierdzenia jednoznacznych cech wady zaporowej. Wg Babu et al, wiek w momencie operacji nie wpływa na wyniki leczenia. Brak też związku między wynikiem leczenia a wartościami wyjściowymi st. WW wg SFU, AP, i grubości miąższu (25). Natomiast Mayor et al podaje, że jeżeli leczenie chirurgiczne miało miejsce między 1 i 2 rż., to wartości UPN po zabiegu były gorsze, niż dzieci operowanych młodszym wieku (93) . Zdaniem tego autora powstrzymywanie się od interwencji chirurgicznej do skończenia przez dziecko 2 rż powoduje postępujący spadek UPN, a odraczanie zabiegu jedynie ze względu na wiek jest postępowaniem niewłaściwym. Z kolei Eskild-Jensen et al wykazała, iż korelacja między wiekiem i wynikiem leczenia wciąż pozostaje niejasna, a taki związek występuje prawdopodobnie pomiędzy czasem wdrożenia leczenia operacyjnego od momentu stwierdzenia pogorszenia funkcji (37) . Na podstawie zebranych danych w materiale własnym można

zauważyć nieco lepsze wyniki leczenia w obrębie starszych grup wiekowych w porównaniu do młodszych, pomimo porównywalnych wartości kwalifikacyjnych. Wydaje się że jest to związane z faktem, iż młodsze dzieci kwalifikowane są z powodu pierwotnie bardziej aktywnego procesu, a starsze z powodu stopniowego pogarszania wyjściowo mniej nasilonego zastoju. Różnice w zakresie wartości kwalifikacyjnych między grupami wiekowymi w obrębie zarówno części retro- jak i prospektywnej były nieistotne statystycznie. Świadczy to prawdopodobnie o tym, iż nie tylko czas trwania, ale również stopień nasilenia obturacji, ma istotny wpływ na stopień uszkodzenia nerki. Jednocześnie każe sądzić, iż nawet początkowo mniej nasilony proces z czasem może doprowadzić do znacznych zniszczeń w nerce (37).

Ponieważ stosowane obecnie metody, często nie pozwalają jednoznacznie potwierdzić istotnego klinicznie zwężenia połączenia miedniczkowo-moczowodowego, a jedynie obrazują jego następstwa (37), niezwykle ważne jest poszukiwanie metod diagnostycznych pozwalających odróżnić przypadki wymagając leczenia chirurgicznego, od tych, w których nie ma obturacji, a obserwowane zmiany są jedynie wariantem anatomicznym, bez znaczenia klinicznego.

2. Diagnostyka prenatalna

Oceniając wyniki leczenia wodonercza wrodzonego należy szczegółowo przeanalizować proces kwalifikacji do zabiegu, ściśle związany z wykonywaną diagnostyką pre- i postnatalną.

Prawidłowy wybór optymalnego momentu dla interwencji chirurgicznej stanowi najistotniejszy z modyfikowalnych czynników wpływających na wyniki leczenia. Chertin et al uważa, że u dzieci z diagnozą prenatalną WW występuje istotny wzrost UPN po operacji w porównaniu do pacjentów u których rozpoznano WW już po porodzie, a objawy kliniczne poprzedzały rozpoczęcie diagnostyki (94). Natomiast Capolicchio et al podaje, że diagnostyka prenatalna WW połączona z szybszą kwalifikacją do zabiegu wiąże się z mniejszą utratą miąższu czynnego (95). Wykazał on, iż grupa pacjentów z WW rozpoznanym prenatalnie miała wyższy UPN przed zabiegiem niż grupa zdiagnozowana postnatalnie, jak również poprawa UPN był nieco wyższa (1,8% vs 2,6%).

Wybór rozpoznania prenatalnego jako jednego z kryteriów kwalifikacyjnych, ujednolica badaną grupę i pozwala także ocenić przebieg samego procesu diagnostycznego. W materiale własnym, do badania włączono jedynie te dzieci, u których prenatalnie rozpoznano istotne poszerzenie. Wszyscy pacjenci, zarówno z grupy retro- jak i prospektywnej, od momentu rozpoznania prenatalnego byli pod opieką specjalistów, a termin zabiegu ustalany był zgodnie ze stosowanym w ośrodku algorytmem postępowania, w oparciu o wyniki badań obrazowych i czynnościowych. Niestety w większości przypadków, ilość danych dotyczących rozpoznania prenatalnego wady była dość ograniczona, stąd też nie było możliwym skorelowanie danych uzyskanych w diagnostyce prenatalnej z danymi otrzymanymi z badań w programie badawczym. Dlatego poszerzenie miedniczki bez podania jej wymiarów w badaniu prenatalnym stało się jedynie kryterium ujednolicającym grupę badaną pod względem przebiegu okresu od urodzenia do zabiegu. Schemat oceny prenatalnej w badanym materiale, w szczególności z okresu 1997 – 2008, jest niestety bardzo niejednolity, a dane często niekompletne.

Wg niektórych autorów, czas pojawienia się poszerzenia miedniczki w życiu płodowym ma większą siłę predykcyjna co do potrzeby interwencji chirurgicznej niż stopień WW wg SFU i dynamika jego narastania (2, 96). Również Caldamone et al uważa, że zaawansowanie zmian w okresie płodowym, oraz czas ich pojawienia się ma większą moc predykcyjną co do potrzeby interwencji chirurgicznej od pozostałych parametrów stwierdzanych postnatalnie (38). Podaje również, że spośród dzieci z WW rozpoznanym przed 24 Hbd większość miała ciężkie zaburzenia funkcji nerek w przeciwieństwie do tych, u których WW wykryto po 24 Hbd. Woodward et al uważa natomiast, że stopień ciężkości SERP wykrytego prenatalnie jest wyznacznikiem ryzyka zmian w życiu postnatalnym, a także konieczności leczenia operacyjnego (97). Z kolei Castagnetti et al stwierdził, że ciężkość uszkodzenia nerek zależy od wieku ciążowego w momencie rozpoznania, długości trwania i ciężkości obturacji, choć nie widzi jednoznacznej korelacji tych czynników z wynikami pooperacyjnymi (42).

Ouzounian et al i Gruenewald et al podają, że 15 - 40% pacjentów z rozpoznaniem prenatalnym wymagało leczenia chirurgicznego na jakimś etapie obserwacji (97, 98). Niestety, brak szczegółowych danych co do wymiaru miedniczki w określonym wieku płodu utrudnia ocenę ryzyka interwencji chirurgicznej w okresie postnatalnym w badanej grupie. Dodatkowo w obrębie grupy prospektywnej, uniemożliwiło to skorelowanie nasilenia wodonercza w okresie płodowym z wynikami poziomów markerów biochemicznych. Wielu autorów podaje wymiary miedniczek płodów pozwalające na

zakwalifikowanie do grup ryzyka. Wartości te są jednak niejednolite. Grignon et al podaje, że 94% dzieci u których wymiar AP miedniczki w badaniu prenatalnym wynosił >20 mm, wymagało ostatecznie leczenia operacyjnego, podczas gdy ostatecznie operowano jedynie 3% dzieci u których wymiar miedniczki nie przekraczał 10 mm (99). Simeoni et al wykazał, że dopiero miedniczka o wymiarze 10 mm u płodu po 28 Hbd wymaga postnatalnej kontroli (100), jednak Ismaili et al i Chitty et al uważają, że najwyższą czułość ma punkt odcięcia 7 mm w III trymestrze (101, 102). Zróżnicowanie punktów odcięcia wymiarów AP miedniczki w poszczególnych badaniach oraz brak jednoznacznej korelacji wymiaru miedniczki jako samodzielnego czynnika z potrzebą interwencji chirurgicznej w okresie postnatalnym, nie pozwala na tym etapie na jednoznaczna ocenę przydatności tych parametrów. Dlatego też wprowadzenie obowiązkowego ujednoliconego modelu badania płodu np.: z oceną SERP, byłoby pomocnym narzędziem w dokładniejszej diagnostyce, kwalifikacji do zabiegu i określaniu rokowań co do funkcji nerki.

3. Kwalifikacja do leczenia chirurgicznego.

Obowiązujące obecnie standardy postępowania z dzieckiem urodzonym z prenatalnie rozpoznanym WW, stworzone przez ESPU, IPNA, lokalne towarzystwa urologiczne i nefrologiczne, oraz ich liczne modyfikacje, w znacznym stopniu systematyzują obserwowane nieprawidłowości (12, 102), wskazując kolejne etapy procesu diagnostycznego warunkujące włączenie odpowiedniego leczenia. Proponowane schematy postępowania sprawdzają się szczególnie w postaciach skrajnych WW. Jednak u pacjentów ze średnio nasilonymi zaburzeniami odpływu, wybór sposobu leczenia nie jest już tak jednoznaczny. Najczęściej, w pierwszym etapie, objęci są oni jedynie obserwacją, która w przypadku rzeczywistej przeszkody oraz obecności postępującego procesu niszczenia miąższu nerki, zmniejsza ich szansę na utrzymanie wydolności nerek w dłuższej perspektywie (91).

Choć postawa wyczekująca z długotrwałym prowadzeniem zachowawczym i kwalifikacją do leczenia operacyjnego dopiero przy nasilających się objawach obturacji i cechach narastania wodonercza ma obecnie wielu zwolenników (22, 29, 43), w KChUDM, szczególnie w ostatnich latach, zaznacza się wyraźna tendencja do wczesnej

kwalifikacji do leczenia operacyjnego. Średnia wieku w kolejnych interwałach czasowych grupy retrospektywnej to kolejno 37,4, 35, 29, 23 m-ce i w grupie prospektywnej 15,4 m-ce, przy braku istotnych statystycznie różnic między wartościami kwalifikacyjnymi w obrębie tych grup. Wśród dzieci operowanych w latach 2010 – 2013 średni wiek w momencie operacji był dwukrotnie niższy niż w grupie retrospektywnej i wyniósł 15,4 m-ca. Wynikało to z kryteriów włączenia do programu badawczego, i choć te uwzględniały dzieci do 5 rż, dostrzegalna jest niewielka przewaga dzieci młodszych.

Postnatalna ocena ultrasonograficzna jest głównym narzędziem diagnostycznym i podstawą wszystkich algorytmów dotyczących diagnostyki pielektazji, głównie dzięki nieinwazyjności, prostocie i dostępności, a także dzięki stosunkowo niskim kosztom. Wg jednego z najpopularniejszych schematów postępowania opracowanego w Klinice Urologii IP CZD (103), pierwsze badanie postnatalne u dziecka z prenatalnym rozpoznaniem pielektazji powinno być wykonane najwcześniej w 3 dobie życie z uwagi na fizjologiczną oligurię, która może przyczyniać się do wyników fałszywie ujemnych (7). Stwierdzenie poszerzenia miedniczki w wymiarze AP < 20mm (Igr) uznawane jest jeszcze za normę, jednak wymaga kontroli w ciągu 2-3 miesięcy. Pacjenci, u których rozpoznano poszerzenie miedniczki w granicach 20 – 40mm (IIgr) w wymiarze AP, wymagają weryfikacji badaniem renoscyntygraficznym. Wg tego algorytmu, w przypadku pacjentów z II grupy, dopiero UPN< 40% lub spadek o 10% w kolejnych badaniach jest wskazaniem do leczenia operacyjnego. Z kolei u tych z miedniczką powyżej 40 mm AP (IIIgr) zaleca się wykonanie badania renoscyntygraficznego po uprzednim wyłonieniu nefrostomii. W przypadku tak znacznego poszerzenia miedniczki, schemat ten zaleca decyzję co do pieloplastyki lub nefrektomii w oparciu o rozdzielną funkcję nerki wodonerczowo zmienionej w badaniu renoscyntygraficznym w 2 m-cu życia.

Na przestrzeni ostatnich 30 lat zalecenia dotyczące kwalifikacji do leczenia chirurgicznego wodonercza wrodzonego zmieniły się znacznie. Po okresie poglądów popierających wczesną interwencję w każdym niemalże przypadku, nastąpił zwrot w kierunku leczenia zachowawczego. Obecnie wielu autorów uważa, że postawa wyczekująca jest najbardziej wskazana w przypadku pacjentów z grupy II. Dhillon przedstawił pracę, w której zaobserwował samoistne ustąpienie zmian lub stabilizację w grupie pacjentów z wyjściowym wymiarem miedniczki 20-40 mm (104). Z kolei Ransley et al dowodzi, iż leczenie zachowawcze wodonercza średniego stopnia daje dobre efekty, w

postaci jedynie nieznacznego spadku funkcji nerki w 2 - 4 letnim okresie obserwacji (23), a Onen podaje w swojej pracy, iż w 88,2% przypadków, WW ustąpiło samoistnie (105). Koff podaje, iż w przypadku umiarkowanych i ciężkich wodonerczy obserwował dobre wyniki (poprawę lub stabilizację) u 78% pacjentów (1). Trudno jednak uznać za sukces stabilizację w ciężkim wodonerczu. Niektórzy autorzy podają wysokie odsetki popraw w grupach pacjentów leczonych zachowawczo, jednak włączają w badanie również pacjentów ze st. II wg SFU (1, 23, 107). Gdy obserwuje się jedynie III i IV st., odsetki te są znacznie niższe. Niektórzy zwolennicy podejścia zachowawczego wykazali, że duże wodonercze może grać rolę protekcyjną, zmniejszając przez pewien czas ciśnienie w UKM . Takie „odsuwanie” w czasie spadku funkcji, powoduje, że istnieje ryzyko niezauważenia momentu dekompensacji i nieodwracalnej, istotnej utraty czynności nerki (108). Dotyczy to często populacji dzieci z dużymi miedniczkami z funkcją nerki w granicy normy, które podlegają zwykle obserwacji. Jednak jeśli uznajemy, że rzeczywiście poszerzenie miedniczki chroni nerkę, należy zadać sobie pytanie, na jak długo? Skoro miedniczka poszerza się, to ta reakcja jest odpowiedzią na wzrost ciśnienia wewnątrz układu kielichowo-miedniczkowego, tak więc dlaczego nie operować? W tym miejscu ponownie należy przypomnieć o tym że jest jednak grupa pacjentów w której dochodzi do samoistnego ustąpienia wodonercza i o tym że jednoznaczna kwalifikacja pacjentów do jednej z przedstawionych powyżej grup może być bardzo trudna, ponieważ badania ultrasonograficzne i izotopowe często nie dają jasnej odpowiedzi.

Niektórzy autorzy zalecają leczenie operacyjne dopiero gdy wymiar AP miedniczki wynosi >50mm i UPN <35-40% (7). Wydaje się to ryzykownym podejściem, szczególnie jeśli ma się na uwadze, że 35% UPN oznacza w rzeczywistości, iż nerka badana ma o 30% mniejszą funkcję od należnej, natomiast spadek o 10% z wartości UPN jako wskazanie do operacji oznacza w praktyce zmniejszenie funkcji „obserwowanej” nerki aż o 25%. Dhillon et al w swojej pracy zaleca pieloplastykę u niemowląt 6-miesięcznych gdy AP > 50mm, natomiast przy wartościach 20 – 50 mm i dobrych wartościach UPN jedynie obserwację (104). Biorąc pod uwagę wyniki dzieci operowanych przed 1 rż w przedstawionym materiale w grupie prospektywnej, takie zalecenie wydaje się dalece ryzykowne. Wszyscy pacjenci tej grupy z wartością UPN w granicach normy i miedniczką zarówno mniejszą, jak i większą niż 20 mm, mieli zmiany w badaniu histopatologicznym i istotnie podwyższone markery w próbkach wyjściowych moczu oraz ewidentną przeszkodę stwierdzoną śródoperacyjnie. W wypadku tych pacjentów oczekiwanie na pogorszenie manifestujące się poszerzeniem wymiarów

miedniczki powyżej 50 mm, mogłoby spowodować nieodwracalną utratę UPN i gorsze rokowanie co do funkcji w przyszłości. W pracy Hafez et al, progresja wodonercza w USG była wskazaniem do operacji, a odsetek poprawy wartości UPN po takiej kwalifikacji wyniósł 87% (109). Z kolei Chertin et al zauważył, że pogorszenie w dwu kolejnych badaniach USG zawsze wiąże się ze spadkiem UPN o > 5% (110).

Do dokładnej oceny progresji wodonercza, szczególnie w przypadku wyższych stopni wg SFU, niezbędne jest narzędzie czułe i niezależne od fizjologicznego wzrostu nerki. Takim narzędziem mógłby być HI w połączeniu z SFU (67).

W zgromadzonym materiale obejmującym pacjentów obu grup, wśród 91 pacjentów leczonych chirurgicznie na przestrzeni 17 lat, operowano tylko 3 (3,3 %) z miedniczką powyżej 40 mm. W tych przypadkach UPN wynosił kolejno 51%, 56% i 39%. Pacjentów z wymiarami AP miedniczki mieszczącymi się w II grupie było 84 (92,3%), a tych z miedniczką poniżej 20 mm w wymiarze AP było 4 (4,3%).Wszyscy pacjenci z wymiarem miedniczki >40 mm należeli do grupy retrospektywnej, z kolei ci z wymiarem < 20 mm do grupy prospektywnej. To obrazuje różnicę w kwalifikacji do leczenia operacyjnego naszych pacjentów z grupy prospektywnej w stosunku do ogólnych standardów. Jednocześnie zarówno obraz śródoperacyjny, poziom markerów, ocena histopatologiczna oraz badania kontrolne potwierdziły obecność istotnej obturacji, szczególnie w grupie prosektywnej.

W badanym okresie średnia wartość wymiaru AP miedniczki nerkowej kwalifikująca do leczenia operacyjnego zmniejszyła się choć nie była to różnica istotna statystycznie. W latach 1997 – 2000 wynosiła ona średnio 34,42 mm, w latach 2001 – 2004 było to 31,65 mm, a między 2005 i 2008 30,59 mm. Z kolei wśród dzieci z grupy prospektywnej, leczonej w latach 2010 – 2013 r, średni wymiar AP miedniczki nerkowej wyniósł 28,42 mm.

Choć wymiar miedniczki AP jest niezwykle ważnym elementem oceny stopnia WW, jego przydatność w przewidywaniu stanu czynnościowego nerki ma bardzo ograniczoną wartość. Według Eskild-Jensen et al, nieprawidłowy UPN występuje częściej u dzieci z miedniczką > 30 mm w wymiarze AP. Autor podaje, iż 71% pacjentów z AP>30mm ma obniżony UPN, a aż 84% pacjentów z AP < 30 mm ma prawidłowy UPN. W badanej grupie połowa pacjentów z AP > 30 mm miało podwyższony UPN i z całą pewnością nie świadczyło to o dobrostanie nerki (112). Zdaniem Nitzsche et al, wymiar miedniczki AP nie jest czynnikiem predykcyjnym dla UPN (115). W zebranym materiale własnym nie stwierdzono korelacji między wartością UPN a wymiarem AP miedniczki przed zabiegiem, co najpewniej wynika po części z faktu, iż UPN nie jest jednoznacznym wykładnikiem

dobrej funkcji nerki, w związku ze zjawiskiem hiperfunkcji, a po części z uwagi na to, iż wymiar miedniczki nie zawsze oddaje wprost stopień nasilenia obturacji.

Średnie wartości wymiarów kielichów nerkowych w kolejnych okresach nieznacznie się zmniejszyły: 17,5 mm, 16,61 mm, 16,88 mm i 15,87 mm, jednak różnice te nie były statystycznie istotne. Również w obrębie wyjściowych pomiarów grubości miąższu nerki, wartości wyjściowe były względnie stałe w obrębie grup badanych.

Pomimo zaznaczających się, choć statystycznie nie istotnych w czasie różnic w średnich wymiarach poszczególnych elementów w ocenie ultrasonograficznej, rozkład stopni wg SFU w badaniu kwalifikacyjnym był zbliżony we wszystkich grupach, a nawet odsetek nerek w st. IV wg SFU był nieco wyższy w grupie operowanej w latach 2010 – 2013. Tak więc odsetek wodonerczy w stopniu IV wg SFU nie zmniejszył się wraz z tendencją do zmniejszania się wymiarów miedniczki i kielichów w badaniu kwalifikacyjnym, co z jednej strony wskazuje na niewystarczającą czułość klasyfikacji wg SFU, a z drugiej świadczy o tym, że istotny jest całościowy obraz nerki, a nie jedynie jej poszczególne wymiary, żeby rozpoznać wodonercze wymagające interwencji i określić jego nasilenie. Chertin et al w swojej pracy wykazał, że w populacji dzieci z obserwowanym poszerzeniem UKM, 52,2% wymagało interwencji, z czego spośród dzieci ze st. wg SFU III i IV 88,3% a ze st. II aż 26,1% (110). Jest to stosunkowo wysoki odsetek i może świadczyć o braku dostatecznej czułości tej klasyfikacji.

Z kolei Ulman et al odnotował, że spośród populacji noworodków ze stopniem III i IV WW wg SFU, tylko 22% dzieci wymagało operacji.

Koff et al (20) kwalifikował do leczenia operacyjnego jedynie 20% dzieci z podobnym zaawansowaniem wady. Wydaje się to dość niskim odsetkiem, a wyjaśnieniem może być fakt, że dzieci były operowane dopiero gdy stwierdzano wyraźny spadek UPN lub UPN <40% .

Na przestrzeni kolejnych lat można zaobserwować wyraźną tendencję ośrodka do odwrotu od radykalnie zachowawczej postawy, na rzecz wcześniejszej kwalifikacji do zabiegu. Ta zmiana wydaje się mieć zauważalny, pozytywny wpływ na uzyskiwane wyniki leczenia. Pomimo, iż nadal kwalifikujemy do operacji przeważnie pacjentów w stopniu IV wg SFU, to w kolejnych okresach pacjenci są kwalifikowani przy coraz mniejszych średnich wymiarach UKM. Różnice te są niewielkie i rozłożone w czasie, ponieważ nie wynikają ze zmian w algorytmie, ale z wieloletnich obserwacji i wzrastającego doświadczenia lekarzy kwalifikujących.

Analiza wartości wyjściowych w badaniu ultrasonograficznym w odniesieniu do grup wiekowych pozwoliła stwierdzić, że brak jest istotnych statystycznie różnic między poszczególnymi grupami wiekowymi w odniesieniu do średniego wymiaru AP miedniczki, zarówno w grupie retro- jak i prospektywnej. Średnie wymiary kielichów w badaniu kwalifikacyjnym w obrębie poszczególnych grup wiekowych badania retrospektywnego są do siebie zbliżone, ze słabo zaznaczoną tendencją do zmniejszania się wymiarów kielichów wraz z wiekiem w momencie operacji. Grupa prospektywna charakteryzowała się odwrotną tendencją, lecz i w tym wypadku różnica nie była istotna statystycznie. Średnie wartości kwalifikacyjne grubości miąższu są niższe w grupie <1 rż w porównaniu z grupami starszymi zarówno w części retro- jak i prospektywnej. Różnica ta choć nieistotna statystycznie, jest zauważalna. Wynika to do pewnego stopnia z faktu, iż dzieci kwalifikowane w młodszym wieku mają fizjologicznie węższą warstwę miąższu nerki.

Badanie renoscyntygraficzne nerek było drugim podstawowym narzędziem kwalifikacji do leczenia operacyjnego. Wg wielu autorów, ani stopień poszerzenia miedniczki, ani nasilenie zaburzeń spływu w scyntygrafii, nie są dobrym wykładnikiem istotnej obturacji, wymagającej leczenia chirurgicznego (22, 26, 27, 40). Uważają oni, że najważniejszym kryterium kwalifikującym do zabiegu powinna być wartość UPN i jej zmiana w czasie (116, 111, 117, 118). Biorąc pod uwagę obecność procesu kompensacji traconych nefronów pod postacią zjawiska hiperfunkcji, kwalifikacja z w oparciu jedynie o UPN mogłaby przyczynić się do spóźnionej decyzji o zabiegu, przy znacznych uszkodzeniach nerek. Eskild-Jensen et al uważa, że należy operować dopiero, kiedy UPN obniża się o 10 % lub wynosi < 42%(112), a Shokeir et al stwierdził, że obecność ciężkiego wodonercza i znacznego spadku wartości UPN w przypadku noworodków wcale nie musi być jednoznaczne z obecnością zaburzenia odpływu (7).

Ransley et al, który zaleca postępowanie zachowawcze gdy UPN jest stabilny, wykazał, że w przypadku 14% nerek, wystąpiło pogorszenie UPN w trakcie obserwacji, z czego jedynie 9% nieodwracalne (23). Również Koff et al i Ransley et al widząc spontaniczne poprawy zalecają interwencję tylko w przypadku spadku wartości UPN (20, 111). Wg Chertin et al, zachowanie funkcji nerki jest najważniejszym celem obserwacji pacjenta z prenatalnie rozpoznanym WW (110). Autor ten uważa, że bardzo wczesna identyfikacja i leczenie zaburzenia odpływu daje duże szanse na zachowanie funkcji nerki (43, 94).

Niektórzy autorzy podkreślają, iż nie zawsze dochodzi do poprawy funkcji po skutecznej pieloplastyce (25,42, 112). Jest to prawdopodobnie wynikiem znacznego, nieodwracalnego uszkodzenia nerki już w momencie kwalifikacji. Również Cornford et al wykazał, że pomimo zachowania czujności i stałego monitorowania funkcji nerki dochodzi w wielu przypadkach do nieodwracalnej utraty funkcji nerki. Mc Aleer et al nie obserwował poprawy funkcji nerek po pieloplastyce. Jego zdaniem oczekiwanie na spadek funkcji przed decyzją o leczeniu operacyjnym nie jest bezpiecznie (24). W dodatku Cornford et al uważa, że dzieci z WW rozpoznanym prenatalnie, operowane wcześnie, prezentują istotnie wyższą poprawę UPN w porównaniu z dziećmi operowanymi po dłuższym okresie obserwacji (26). Również Woodward et al podaje, że 15 – 40% pacjentów z rozpoznanym prenatalnie wodonerczem wymagało leczenia operacyjnego na pewnym etapie (121).

Wielu autorów podaje, że pogorszenie funkcji nerki wymuszające leczenie operacyjne występuje po czasie obserwacji u 14,6% – 52% pierwotnie nie kwalifikujących się do leczenia (110, 113, 114). Sugerowałoby to obecność stanu kompensacji traconych nefronów, który może utrzymywać się początkowo dając wrażenie stabilizacji funkcji nerki w badaniu czynnościowych w stosunkowo krótkim okresie czasu. Brak jest jednak badania obejmującego dużą grupę chorych, o dostatecznie długim czasie trwania, by móc z całą pewnością potwierdzić to zjawisko i określić po jak długim czasie można spodziewać się pogorszenia.

Z kolei Woodard et al uważa, że ocena UPN u niemowląt nie jest wiarygodna (119). Eskild-Jensen et al podaje, że duża część noworodków z WW uzyskuje widoczna poprawę drenażu w trakcie obserwacji (37). Podobnie uważa Capolicchio et al pisząc, że przejściowe zwężenie powodujące powstanie wodonercza w okresie prenatalnym, opóźnia dojrzewanie nerki, co w konsekwencji prowadzi do przejściowo niskich wartości UPN u noworodków. Sugeruje on, że nie należy traktować tych wyników jako kwalifikujących do leczenia operacyjnego. Co jednak z tymi, u których występuje dokładnie taki obraz w badaniach, a przeszkoda jest obecna? Peters et al uważa, że powinno się traktować wszystkie WW jako przypadki z obecną istotną przeszkodą do momentu jednoznacznego jej wykluczenia (44). Pojawia się pytanie – jak tego dokonać? W materiale własnym pacjenci operowani przed 1 rż. doświadczyli istotnego statystycznie spadku wartości UPN po zabiegu w porównaniu z grupą dzieci starszych, pomimo porównywalnych wyników w badaniach kwalifikacyjnych (p=0,4712 i p=0,2337). Sugeruje to, iż pomimo porównywalnych kwalifikacyjnych wartości UPN, nasilenie procesu uszkadzającego było

większe, bądź też czas trwania obturacji był dłuższy w związku z wcześniejszym początkiem w życiu płodowym. W związku z tym, monitorowanie noworodków i niemowląt z wykorzystaniem UPN nie wydaje się na tyle czułym badaniem, które pozwoliłoby na bezpieczne różnicowanie opóźnienia dojrzewania nerki od obecności istotnej przeszkody.

McAleer et al uważa, że oczekiwanie na spadek wartości UPN przed decyzją o pieloplastyce jest nieuzasadnione, gdyż w takim wypadku funkcja nie poprawia się nawet po skorygowaniu zaburzenia odpływu przy prawidłowym czasie drenażu (24). Niektórzy autorzy uważają, iż nieleczona zbyt długo obturacja, powoduje trwałą utratę funkcji nerki (22), a ponieważ nerka wodonerczowo zmieniona ma mniejszą rezerwę czynnościową, utrzymanie funkcji, a tym bardziej powrót do normy, może być niemożliwy nawet pomimo skutecznej odroczonej pieloplastyki (70). King et al zalecał szybkie leczenie operacyjne, bez względu na UPN, gdy tylko obecne są zaburzenia drenażu (120). Z jednej strony wydaje się to słusznym poglądem, gdyż zmniejszyłoby to odsetek dzieci z wodonerczem i kompensacją UPN obserwowanych w oczekiwaniu na spadek funkcji lub wyraźne pogorszenie obrazu ultrasonograficznego. Z drugiej jednak strony prawdopodobnie przyczyniłoby się do wzrostu odsetka dzieci zoperowanych niepotrzebnie. Wydaje się, że w obliczu coraz bezpieczniejszych procedur anestezjologicznych oraz pewnych i małoinwazyjnych metod operacyjnych, perspektywa zabiegu jako bardzo ryzykownego, ostatecznego kroku powinno zmienić swoje oblicze, stając się po prostu metodą utrzymania dobrostanu nerki. Naturalnie pojawia się więc pytanie co wybrać? Czy większym błędem jest zoperować pacjenta, który rzeczywiście nie wymaga interwencji, czy nie zoperować w odpowiednim momencie tego, który tej operacji wymaga, ryzykując utratę funkcji nerki. Ponieważ obie opcje postępowania wydają się być niewłaściwe w dobie gwałtownie postępującego rozwoju diagnostyki, należałoby sięgnąć po nowe rozwiązania.

W materiale badawczym średnie wartości renoscyntygrafii kwalifikujące do leczenia operacyjnego w obrębie grupy retrospektywnej wyniosły: UPN – 48,81%, T1/2 – 18,07 min. Aż 43,3% pacjentów kwalifikowano z UPN >50%, u 39% wartość ta mieściła się między 40 – 50%, natomiast UPN <40% stwierdzono u 17,7% pacjentów. W obrębie grupy prospektywnej średni UPN w badaniu kwalifikacyjnym wyniósł 51,42% a wartość T1/2 wyniosła 18,53 min. UPN >50% rozpoznano u 54,83% dzieci, wartości między 40-50 % u 38,7% pacjentów, a <40% u 6,47% dzieci. Przy porównywalnej wartości T1/2 w obu grupach, odsetek pacjentów z UPN >50% w momencie kwalifikacji wzrasta w ostatnich

latach wyraźnie. Średnie wartości kwalifikacyjne grupy retrospektywnej zmieniały się wyraźnie z biegiem lat. Obserwowany jest niewielki wzrost wartości UPN kwalifikacyjnego w kolejnych latach (współczynnik korelacji R=0,28, p=0,0306). Odsetek dzieci z UPN <40 % zmniejsza się w kolejnych okresach, jednak nie jest to różnica istotna statystycznie. Spośród kolejnych okresów w grupie retrospektywnej najbardziej zbliżone strukturalnie do grupy prospektywnej są lata 2005 – 2008.

Wartości kwalifikacyjne w obrębie grup wiekowych cechują się podobnym wzorcem w grupie retrospektywnej jak i prospektywnej. W obu grupach dzieci młodsze prezentują minimalnie wyższe, choć różnica nie jest statystycznie istotna, wartości kwalifikacyjne UPN niż dzieci operowane w późniejszym wieku. Ulman et al i Chertin et al wykazali, że znacznie wyższy odsetek dzieci z UPN <40% wymaga leczenia operacyjnego niż tych z UPN >40%, co nie oznacza, że wartości UPN > 40% są przeciwwskazaniem do interwencji (22, 109). Niektórzy autorzy uważają, iż oczekiwanie na dowód zaburzenia funkcji nerki w postaci spadku UPN w momencie gdy jest dowód radiologiczny na zaburzenia spływu, jest nielogiczne (121), a inni zalecają szybką pieloplastykę u dzieci z UPN >40% (120, 122, 123). Co więcej Peters et al uważa, że jeśli występuje istotne WW a funkcja nerki UPN <50% to taka nerka ma zaburzony potencjał funkcjonalny i należy uznać zwężenie za istotne (44).

Wydaje się, że oczekiwanie na spadek funkcji jako wskazanie do interwencji, przy częstym zjawisku hiperfiltracji powoduje ominięcie ważnego etapu, w którym proces uszkadzania postępuje jeszcze bez dekompensacji. W materiale grupa pacjentów z UPN < 40% miała najwyższe poziomy TGFbeta1, NGAL i L-FABP w moczu, a w badaniu kontrolnym w tej grupie poziomy te również były najwyższe. Jednocześnie grupa dzieci z UPN >50% miała wyniki lepsze niż grupa < 40%, ale zdecydowanie gorsze niż grupa 40-50% . To potwierdza spostrzeżenia Petersa, według którego, uszkodzona nerka nie posiada funkcjonalnej rezerwy pozwalającej jej na utrzymywanie prawidłowej funkcji przez długi czas, dlatego u takich pacjentów funkcja nerki będzie się obniżała stopniowo w czasie (1, 44). I chociaż niektórzy autorzy uważają, że u dzieci z normalną wartością UPN w badaniu wyjściowym, ryzyko późnej interwencji jest niskie (28), należy mieć na uwadze mechanizm kompensujący funkcję nerki. Początkowo funkcja ta zwykle jest prawidłowa, ale obniża się z czasem, prowadząc do niewydolności w starszym wieku. Peters twierdzi nawet, że należy rozważyć korzyści wynikające z zakwalifikowania do leczenia operacyjnego dużej liczby pacjentów z WW wymagających leczenia operacyjnego, nawet za cenę tego, iż niektórzy mogą być poddani operacji bez potrzeby.

W ostatnich latach pojawiło się wiele doniesień o hiperfunkcyjnych nerkach zmienionych wodonerczowo, w przypadku których, hiperfunkcja traktowana była jako błąd pomiarowy (124). Wg Nguyen et al, hiperfunkcja występuje w 9 – 21,7 % przypadków WW (125), a Capolicchio et al podaje, że jej częstotliwość jest nieco mniejsza, gdy weźmie się pod uwagę pacjentów z I i II st wg SFU (126). Trudno to jednak ocenić, ponieważ u tych pacjentów rzadko wykonuje się badanie scyntygraficzne. Częstotliwość jej występowania zależna jest również od kryteriów jej rozpoznania. Granica dla rozpoznania mieści się wg wielu autorów między 51 – 55% (124, 125, 126, 127, 129). Jednak Gluckmann definiuje ją jako wartość UPN > 50% (128) co wydaje się logiczne z uwagi na możliwość identyfikacji szerszej grupy pacjentów, którzy wymagają szczególnej uwagi przy interpretacji wyników.

Z jednej strony można dopatrywać się w tym zjawisku błędu pomiarowego, polegającego na zliczaniu przez gammakamerę promieniowania z zalegającego moczu w olbrzymiej rozdętej miedniczce, co powoduje błąd w ocenie UPN (130). Jednak wg wielu autorów hiperfunkcja istnieje i występuje niezależnie od metod subtrakcji tła, efektu zbiornika, wpływu złej korekcji tła narządów miąższowych, oraz sposobów wyliczania funkcji nerki i jest rzeczywistym zjawiskiem, a nie artefaktem (126, 127, 130, 131). Sądzą oni również, iż jest to zjawisko niekorzystne (41). Dodatkowo Elder et al uważa, że może to być manifestacja zjawiska wynikającego z uruchomienia mechanizmów kompensacyjnych w odpowiedzi na stopniową utratę nefronów w wyniku nadciśnienia w UKM w celu utrzymania funkcji podobnej do tej w zdrowej nerce (87). Gillenwater podaje, że zjawisko to powstaje w wyniku wzrostu filtracji pojedynczego nefronu lub wzrostu jego objętości (132).

W sytuacji, w której UPN jest > 50%, wzięcie pod uwagę tych zjawisk jest wręcz oczywiste. Ważne jest jednak, aby mieć je na uwadze – szczególnie hiperfiltrację kompensacyjną – również w sytuacji, gdy UPN jest w normie lub minimalnie poniżej normy. W takim wypadku, utrzymujący się UPN o wartości 49% czy 48%, choć nie spełnia definicji hiperfunkcji, może być wynikiem tego mechanizmu i w takiej postaci nie może być wystarczającym czynnikiem rozstrzygającym o odroczeniu interwencji chirurgicznej, pomimo krzywej zaporowej i jednoznacznego obrazu w USG.

Koff et al podaje że 6% dzieci z wyjściowym UPN >40% wymagało leczenia chirurgicznego w czasie obserwacji (133, 134). Dlatego też, UPN nie może być uznawane za najważniejszy i pewny parametr decydujący o sposobie leczenia, gdyż nie

ma możliwości wykluczenia procesu hiperfunkcji kompensacyjnej. Wg Capoliccho et al, 62% pacjentów z hiperfunkcją wymagało operacji (126). Biorąc pod uwagę wysokie stężenia markerów uszkodzenia nerki u wszystkich pacjentów badanych, we wszystkich zakresach UPN w porównaniu do kontroli, jak również fakt, że po zabiegu parametry te uległy obniżeniu do wartości zbliżonych do grupy kontrolnej, można uznać, że UPN nie powinien być podstawową wartością kwalifikującą do zabiegu. W materiale własnym, obserwowano duże zróżnicowanie wartości wyjściowej UPN (28 – 85%) w obrębie grupy pacjentów prospektywnych, u których potwierdzono śródoperacyjnie przeszkodę podmiedniczkową oraz cechy uszkodzenia nerki, w badaniu histopatologicznym i za pomocą markerów biochemicznych. Stwierdzono jedynie pojedyncze korelacje między poziomami stężeń markerów i wartością UPN.

Ponieważ wartości kontrolne UPN nerek z hiperfunkcją nie są lepsze w porównaniu z nerkami z UPN <50% i <40%, nerki hiperfunkcyjne powinny być traktowane tak, jak nerki z niskim UPN [[102]]. Ponieważ wzrostowi liczby dzieci kwalifikowanych z hiperfunkcją towarzyszy wyraźny spadek odsetka dzieci z UPN <40%, a wysoka wartość UPN oraz jej wzrost powyżej >50% może utrudniać podjęcie odpowiednio szybko decyzji o leczeniu, należałoby zmodyfikować istniejące algorytmy. Do tej pory standardy postępowania, w tym zalecenia ESPU, sugerowały kwalifikację do leczenia chirurgicznego przy UPN <40% lub przy spadku UPN o 10%. Ponieważ w przypadku wielu pacjentów, pomimo ewidentnych cech obturacji, UPN utrzymuje się na poziomie zdecydowanie wyższym niż próg kwalifikacyjny wg ESPU oraz utrzymuje się na wysokim poziomie bądź nawet nieco wzrasta w kolejnych badaniach w początkowym okresie, istnieje wysokie ryzyko opóźnienia kwalifikacji dziecka w momencie, w którym uszkodzenie nerki nie jest jeszcze zaawansowane. Kwalifikacja pacjenta do leczenia chirurgicznego zgodnie z zaleceniami, po spadku UPN o 10%, w rzeczywistości oznacza doprowadzenie do utraty około 20% funkcji nerki. Jest bardzo ryzykowne i niekorzystne dla chorego postępowanie, ponieważ zgodnie z doniesieniami wielu autorów, po leczeniu operacyjnym z reguły nie uzyskujemy powrotu utraconej w trakcie obserwacji funkcji.

Z punktu widzenia chirurga istotnym kryterium kwalifikacyjnym jest ocena spływu, a tym samym kształt krzywej renograficznej i wartość T1/2. Ponieważ bardzo wiele czynników zarówno wewnętrznych jak i zewnętrznych, może modyfikować spływ z miedniczki, a poprzez to wpływać na kształt krzywej renograficznej, wielu autorów uważa

analizę jej kształtu za mniej przydatne kryterium kwalifikacji do zabiegu niż UPN (22, 135, 136). Ulman et al podaje, iż zaburzenia spływu widoczne były u 58% dzieci prowadzonych zachowawczo, które nie wymagały operacji, z kolei u 10% tych, które jej wymagały czas T1/2 był krótszy niż 20 min. Z kolei Koff et al wykazał obecność wydłużonego T1/2 u 42% pacjentów bez istotnej obturacji (137).

Z kolei Murer et al uważa, że pogarszanie się spływu nawet przy braku spadku UPN może być wskazaniem do leczenia operacyjnego (35). Podobnie inni autorzy [[14 z 122, 16 z 122]] twierdzą, że wydłużenie T1/2 > 20 min jest wskazaniem do leczenia operacyjnego (136, 138).

Amarante et al podaje, iż w grupie leczonych zachowawczo pacjentów, u których w trakcie długotrwałej obserwacji nie wykazano spadku UPN, 44% miało zaburzony drenaż z nerki w badaniach wykonywanych zgodnie z wytycznymi EANM (European Association of Nuclear Medicine). To ujawnia problem, który polega na odnoszeniu zaburzeń drenażu do UPN, który to, z powodu możliwej hiperfunkcji nie może z całą pewnością potwierdzać dobrostanu nerki. Takla et al podaje, że u 20 dzieci z zaporową bądź niejednoznaczną krzywą w badaniu wyjściowym, w ciągu 14 miesięcy obserwacji, zarówno krzywa jak i T1/2 uległy normalizacji (140) co potwierdza znaczenie tej części badania izotopowego w procesie diagnostyki i obserwacji pacjentów z WW. W tym miejscu należy przypomnieć i podkreślić rolę wpływu „efektu zbiornika" na nieprawidłowy kształt krzywej renograficznej pomimo braku przeszkody w połączeniu miedniczkowo-moczowodowym. Choć wielu autorów wykazało brak wpływu efektu zbiornika na UPN, to Ismaili et al podaje, że właśnie ten efekt jest odpowiedzialny za zaburzenie drenażu, które ustępuje w trakcie obserwacji (75). Wg autora, bardzo duże miedniczki dają efekt wydłużenia drenażu nawet przy braku zaburzenia spływu. Jednak rozsądnym wydaje się, że dopóki nie wykluczy się istotnej obturacji, należy każde zaburzenie spływu traktować jak wynikające z przeszkody. Dlatego też, z powodu możliwego w niektórych przypadkach efektu zbiornika oraz wpływu innych czynników na przebieg krzywej, oraz z uwagi na mało wiarygodną ocenę UPN, należy wykorzystać do weryfikacji inne badania, takie jak markery biochemiczne występujące w moczu. Biorąc pod uwagę fakt, iż stężenia markerów w grupie dzieci ze znacznymi zaburzeniami spływu były porównywalne do poziomów u pacjentów z mniej nasilonymi zaburzeniami drenażu, można sądzić że krótszy czas T1/2 wcale nie świadczy o braku przeszkody. Jednocześnie w przypadku pacjentów, u których zaburzenia spływu utrzymywały się, poziom stężeń

markerów w II kontroli był wyższy niż u reszty grupy, choć różnice nie były statystycznie istotne.

W omawianym materiale, u wszystkich pacjentów obu grup krzywa została oceniona jako zaporowa przy wydłużonym czasie T1/2 (średnia wartość T1/2 18,1 min, mediana 20 min i 18,4 min mediana 20 min). W grupie retrospektywnej u 27 pacjentów T1/2 wyniósł mniej niż 20 min przy czym aż u 4 mniej niż 10 min. W grupie prospektywnej u 13 pacjentów T1/2 wyniósł mniej niż 20 min z czego u 1 mniej niż 10 min. Pacjenci retrospektywni z T1/2 >20 min mieli średnio niższy wyjściowy i kontrolny UPN, większy wymiar AP, KK zarówno przed i po zabiegu, jak również niższą wartość M oraz HI przed i po zabiegu, choć różnice te nie były statystycznie istotne. W grupie prospektywnej pacjenci z krótszym czasem T1/2 mają korzystniejsze wyniki jedynie w zakresie wartości UPN przed i po zabiegu oraz AP po zabiegu, z kolei w zakresie pozostałych parametrów USG wyniki ich są mniej korzystne. Zależności pomiędzy wartością T1/2 i poziomami markerów również nie występują. Można wnioskować, że wartość T1/2 nie koreluje z żadnymi wartościami mierzonymi w ramach tego badania. Mając na uwadze ogólnie przyjęte normy oceny czasu T1/2 można stwierdzić, że kwalifikacja pacjentów w grupie retro- i prospektywnej, obejmowała pacjentów ze słabo i miernie wyrażonymi cechami zastoju. W obrębie kolejnych okresów, wartość średnia T1/2 była względnie stała, odznaczając się jedynie minimalnym spadkiem wartości w kolejnych latach. W obrębie grup wiekowych wartości średnie T1/2 były porównywalne i jedynie nieznacznie wyższe w grupie dzieci operowanych min 1 i 5 rż. zarówno w grupie retro- jak i prospektywnej. Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż stopień zaburzenia spływu z nerki w badaniu renoscyntygraficznym określany poprzez ocenę krzywej renograficznej i wartość parametru T1/2 nie koreluje w sposób istotny z parametrami oceny stopnia uszkodzenia nerki ocenianymi na podstawie badania USG, parametru UPN oraz podwyższenia poziomu markerów w moczu.

4. Wyniki badania ultrasonograficznego.

Analiza porównawcza wyników leczenia operacyjnego, przeprowadzona w obrębie grup na podstawie badań ultrasonograficznych, pozwala przede wszystkim na stwierdzenie widocznej poprawy po leczeniu operacyjnym u większości pacjentów. Stwierdzono również poprawę wymiarów poszczególnych elementów nerki. Większość

autorów obserwuje znaczną poprawę lub przynajmniej stabilizację w ocenie stopnia WW wg SFU w znacznym odsetku przypadków. Salih uzyskał poprawę po leczeniu operacyjnym u 56,6% pacjentów i stabilizację obrazu u 41% (141), a inni autorzy podają, że po leczeniu operacyjnym, kontrola ultrasonograficzna wykazała istotne redukcje poszerzenia w 71% przypadków (89, 142, 143). Z kolei Tal et al podaje, że poprawa po zabiegu obserwowana była u 81% (143), a Chertin et al opisuje poprawę u wszystkich operowanych i brak komplikacji po leczeniu operacyjnym (43).

W materiale własnym, poddano ocenie wyniki leczenia używając stopni zaawansowania WW wg skali SFU i stwierdzono stopniowe polepszanie się uzyskanych wyników leczenia na przestrzeni lat. Wyraża się to także w obniżaniu się w badaniach kontrolnych odsetka pacjentów ze st. IV wg SFU, który z poziomu 41,66% w latach 1997 – 2000 obniżył się do 29,5% między 2005 i 2008 r, a w latach 2010 - 2013 wynosił 32,3%. Zmniejszenie odsetka st IV wg SFU w badaniu kontrolnym w stosunku do wyjściowego, było istotne statystycznie w obrębie grup pacjentów operowanych w latach 2001-2004 (p=0,0008) oraz w 2005-2008 (p=0,0019). Obserwowany wzrost popraw w kolejnych okresach jest jednak nieistotny statystycznie (p=0,4702). Z kolei w badaniu kontrolnym, pacjentów ze st.II wg SFU było odpowiednio 16,67%, 23,5%, 45,1%. Odsetek popraw stopniowo wzrasta na przestrzeni lat, a stabilizacji obrazu – maleje choć różnica ta nie jest istotna statystycznie. Pogorszeń w badaniach kontrolnych nie obserwowano. Odsetek pacjentów z III i IV st. wg SFU w grupie z poprawą i grupie ze stabilizacją w obrazie USG był porównywalny.

Pomimo iż, wg wielu autorów, obserwuje się wśród części pacjentów prowadzonych zachowawczo zmniejszenie nasilenia st. WW wg SFU, poprawa w grupie operowanych jest istotnie większa. Palmer et al podaje, że w grupie operowanych, średnia wartość st.WW wg SFU przed zabiegiem wyniosła 3,7 a po okresie 3 lat od zabiegu jedynie 2,1. W grupie zachowawczej wyjściowo SFU wyniosło 3,6 a po okresie 3 lat 3,8. Houben et al dowodzi, że leczeni chirurgicznie pacjenci z rozpoznaniem średnio nasilonego WW, w długim okresie obserwacji uzyskują znacznie lepsze wyniki w badaniu funkcji nerek w stosunku do podobnej grupy leczonej zachowawczo, (145). Z kolei Cornford et al obserwował brak poprawy u dzieci prowadzonych pierwotnie zachowawczo, a następnie operowanych w odroczonym terminie i sugeruje wczesną kwalifikację do leczenia operacyjnego (26). Amling et al sugeruje w swojej pracy, że prawdopodobieństwo poprawy obrazu UKM w badaniu USG po pieloplastyce wykonanej w młodszym wieku,

jest większe i obserwowane w krótszym okresie po zabiegu (89). Mając na uwadze nieznacznie gorsze wyniki najmłodszych pacjentów w porównaniu do starszych grup wiekowych można nabrać wątpliwości co do spójności powyższych doniesień z wynikami uzyskanymi w omawianym badaniu. Jednak utożsamianie wieku dziecka z nasileniem zmian w nerce jest tylko w części słuszne. W uzyskanych w materiale własnym wynikach, nie stwierdzono korelacji st. wg SFU z wiekiem w momencie operacji (111). Ma to najpewniej związek z faktem, iż wg wielu autorów wiek nie koreluje bezpośrednio z nasileniem zmian. Można jednak zauważyć, że w materiale własnym, odsetek pacjentów ocenianych retrospektywnie ze st. II wg SFU, był najniższy (17,6%) wśród dzieci operowanych przed ukończeniem 1 rż. a odsetek pacjentów w st IV był najwyższy (41,2%) w tej grupie. Świadczyć to może o nieco większym, choć nie istotnym statystycznie nasileniu WW u dzieci <1rż, które spełniają szybciej kryteria kwalifikacyjne do zabiegu. Najlepsze wyniki pod kątem popraw, obserwowane były w grupie operowanych > 5rż (62,5%). W pozostałych grupach były niższe i porównywalne (operowani między 1 – 5 rż (51,42%), a < 1rż (58,82%)), ale różnice te nie były istotne statystycznie.

W grupie prospektywnej poprawę uzyskano u 79% dzieci operowanych < 1 rż i u 81% operowanych min 1 i 5 rż. Grupy wiekowe pod względem wartości kwalifikacyjnych były porównywalne, a mimo to młodsze dzieci nie uzyskały istotnie lepszych wyników po leczeniu.

Pojęcie „wczesnej pieloplastyki" nie jest stosowane w piśmiennictwie w sposób jednoznaczny. Wydaje się jednak, że wczesna pieloplastyka to taka, która wykonana jest zanim dojdzie do uszkodzenia nerki i utraty funkcji, niezależnie od wieku dziecka. Dlatego też stanowisko Ulman et al (22) który podaje, że niemowlęta z ciężkim WW jednostronnym mogą być prowadzone zachowawczo, a wyniki operowanych i nieoperowanych w dłuższym okresie obserwacji są podobne jest niezwykle kontrowersyjne. W jego badaniu 25% niemowląt z poszerzeniem UKM wymagało leczenia chirurgicznego po czasie obserwacji. Twierdzi on również, że standardowa diagnostyka w przypadku niemowląt ma obniżoną wartość, tak więc nie można interpretować wyników badań podobnie jak w przypadku dzieci starszych. Autor ten dostrzega ograniczenia standardowej diagnostyki, a mimo wszystko opiera się na niej, kwalifikując dzieci na podstawie pogorszenia obrazu i funkcji nerki w tych badaniach.

Wydaje się że weryfikacja standardowych badań diagnostycznych powinna być oparta o dodatkowe badanie różniące się punktem uchwytu, w celu eliminacji sytuacji w

której kwalifikacja do leczenia operacyjnego opiera się na stwierdzeniu pogorszenia się stanu nerki.

Porównując wyniki pomiarów poszczególnych elementów w USG pooperacyjnym, stwierdzono istotny statystycznie spadek wymiaru AP miedniczki zarówno w grupie retrospektywnej jak i prospektywnej. Dodatkowo można zauważyć, że najmniejszy średni wynik wymiaru AP miedniczki w kontrolnym badaniu uzyskano w grupie leczonej w latach 2005 – 2008 (10,2 mm) wśród pacjentów retrospektywnych, oraz w grupie prospektywnej (9,53 mm). Nie stwierdzono jednak istotnych statystycznie różnic pomiędzy wartościami kontrolnymi w obrębie okresów obserwacji, pomimo zaznaczonej tendencji do coraz niższych średnich wartości pooperacyjnych AP w kolejnych okresach obserwacji. Można przypuszczać, że w dłuższym okresie obserwacji i przy większej grupie badanych różnice te stałyby się istotne. Ciekawym jest fakt, iż zmniejszenie wymiaru kielichów w kontroli pooperacyjnej grupy prospektywnej jak i retrospektywnej było znamienne statystycznie (p=0,0001).

W odniesieniu do grup wiekowych ponownie widać słabo zaznaczoną prawidłowość, w postaci nieco lepszych wyników w grupie dzieci operowanych w późniejszym wieku. Różnice te nie są istotne statystycznie, jednak dyskretne tendencje które można zaobserwować sugerują, iż pacjenci z grupy operowanych poniżej 1 r.ż. mogą mieć bardziej nasilony proces uszkadzania nerki pomimo zbliżonych parametrów wyjściowych, przez co ich potencjał regeneracyjny jest niższy.

W grupie retrospektywnej najmniejszy średni wymiar miedniczki (9,25 mm) uzyskały dzieci operowane > 5 rż, a w prospektywnej operowane min 1 – 5 rż (8,33 mm). Również wymiary kielichów rozkładały się podobnie. Najmniejszy średni wymiar osiągnęła grupa operowana > 5 rż (7,88 mm) w badaniu retrospektywnym i grupa operowana min 1 i 5 rż (8,33 mm) w badaniu prospektywnym. Największy spadek średniego wymiaru kielichów obrębie grup wiekowych zaobserwowano wśród pacjentów operowanych w późniejszym wieku zarówno w części retro- jak i prospektywnej.

Ocena grubości miąższu wykazała istotny statystycznie wzrost grubości miąższu po zabiegu wśród dzieci operowanych do 5 rż. Najwyższy średni wymiar miąższu w badaniu kontrolnym uzyskała grupa pacjentów retrospektywnych operowanych między 1 i 5 rż (7,39 mm). Największe przyrosty grubości miąższu wystąpiły jednak w grupie operowanej < 1 rż. W najmłodszych grupach wiekowych wystąpił istotny statystycznie wzrost M po zabiegu (poniżej 1 rż p=0,0016, 1-5 rż p=0,0003). Natomiast w grupie powyżej 5 rż nie stwierdzono istotnej statystycznie zmiany M po zabiegu (p=0,3433). Jednak różnice

pomiędzy grupami wiekowymi w badaniu kontrolnym nie były istotne statystycznie. Można sądzić, że ma to również związek z naturalnym procesem wzrostu nerki, który jest intensywniejszy w młodszym wieku. Niestety na podstawie zebranych wyników nie można tego jednoznacznie rozstrzygnąć.

Dodatkowo ocenianym współczynnikiem był HI określony we wszystkich badaniach kontrolnych obu grup. Z powodu braku oceny HI w badaniach kwalifikujących do leczenia możliwe było jedynie dokonanie analizy porównawczej tego współczynnika pomiędzy grupami i odniesienie go do wartości st. wg SFU. Średnia wartość HI w badaniach kontrolnych grupy retrospektywnej wyniosła 75,52%, a grupy prospektywnej w pierwszej kontroli 73,87% i w drugiej 75,1%, były więc podobne. Nie stwierdzono zależności pomiędzy wartością HI w badaniu kontrolnym a okresem, w którym pacjent był operowany. Biorąc pod uwagę wiek pacjentów w momencie operacji można zaobserwować tendencję do osiągania wyższych wartości HI w starszych grupach wiekowych, choć nie jest ona statystycznie istotna. Średnie wartości HI dla poszczególnych stopni są zbliżone, zarówno w grupie retrospektywnej jak i prospektywnej.

Zakresy wartości współczynnika HI w ich obrębie wydają się zwiększać, wraz ze wzrostem stopnia wodonercza świadcząc o małej czułości badania wg SFU. Grupa IV wg SFU mieściła w sobie bardzo szeroki zakres wartości HI, szczególnie w obrębie pacjentów retrospektywnych gdzie rozrzut wartości wyniósł 65,1%. W grupie prospektywnej było to 28,7%. Świadczy to niezbicie, o niskiej czułości klasyfikacji wg SFU, przez co tym trudniej jest rozpoznać pogarszanie się obrazu nerki, im wyższy jest stopień zaawansowania WW wg SFU.

5. Wyniki badania renoscyntygraficznego.

Analiza wyników badań renoscyntygraficznych polegała na ocenie czasu spływu z nerki poprzez ocenę T1/2 oraz ocenie funkcji nerki wyrażonej jako UPN. Poprawa spływu z nerki jest bezpośrednim wynikiem interwencji chirurgicznej, i o ile operacja nie wpływa bezpośrednio na funkcję nerki, o tyle zdecydowanie poprawia drenaż (37). W materiale własnym, zarówno w grupie retrospektywnej jak i prospektywnej obserwowano istotne statystycznie skrócenie czasu T1/2 ($p=0,0001$) po zabiegu. W grupie prospektywnej u 80,6 % pacjentów T1/2 wyniósł < 10 min.

Skrócenie T1/2 i zmiana krzywej po leczeniu operacyjnym wynika nie tylko z poprawy spływu. Wg Gordon et al model matematyczny dowodzi że redukcja miedniczki istotnie wpływa na poprawę drenażu (135). Burgu et al zauważył, że pomimo iż spadek czasu T1/2 odnotowano zarówno wśród pacjentów z redukcją miedniczki jak i bez, to spadek T1/2 grupy z redukcją był większy (146). Podaje on, że redukcja miedniczki ma wpływ na poprawę drenażu i efekt ten jest widoczny w pierwszych 6 miesiącach po zabiegu, jednak po 2 latach dochodzi do wyrównania czasu spływu między pacjentami z redukcją i bez. Jednak wydaje się, że redukcja miedniczki może być korzystna, ponieważ skraca czas do osiągnięcia momentu, w którym powinniśmy uzyskać poprawę spływu. W całej grupie prospektywnej wykazano istotną statystycznie korelację pomiędzy AP i T1/2. Ze wzrostem AP wzrastał T1/2. Również analizy w grupach wiekowych wykazały istotność statystyczną tej korelacji u dzieci <1 rż. Potwierdza to, iż efekt zbiornika wynikający pośrednio z wielkości miedniczki, wpływa na spływ z nerki. Ponieważ u wszystkich pacjentów w materiale własnym redukcja miedniczki została wykonana, wyniki uzyskane w I i II kontroli wykazują rzeczywisty spływ, nieobarczony efektem zbiornika.

W uzyskanych wynikach nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności wartości kontrolnych T1/2 ze względu na grupy wiekowe (p=0,9573), ani w kolejnych okresach obserwacji (p=0,4584). Pomimo to, można zauważyć pewne tendencje w odniesieniu do okresów obserwacji. Najniższy średni wynik T1/2 w grupie retrospektywnej uzyskały dzieci operowane w latach 2005 – 2008. Największy średni spadek wartości T1/2 miał również miejsce w latach 2005 – 2008 wśród pacjentów z grupy retrospektywnej oraz u dzieci z grupy prospektywnej. Największy odsetek przypadków z poprawą czasu drenażu w grupie retrospektywnej, wystąpił u dzieci operowanych w latach 2005 – 2008.
Można przypuszczać, że lepsze wyniki T1/2 w ostatnim okresie badawczym grupy retrospektywnej są wynikiem wzrostu doświadczenia grupy operatorów wykonujących zabiegi, ponieważ stopień poprawy spływu w dużej mierze zależy od jakości techniki operacyjnej. Ogólny odsetek popraw we wszystkich grupach jest wysoki i sięga ok 87,11% i można uznać go za sukces.

Tal et al, obserwował poprawę drenażu po leczeniu u 87%, a Salih u 62,7% pacjentów (141, 144). Z kolei Chertin et al i Palmer et al obserwowali poprawę drenażu u 100% (40, 94).

Chociaż niektórzy autorzy donoszą, że u znacznego odsetka pacjentów leczonych zachowawczo stwierdzono utrzymanie lub poprawę wartości UPN przy wydłużonym T1/2 i zaburzonym drenażu (22, 147, 148), można sądzić, że przynajmniej część tych

pacjentów doświadczyła raczej kompensacyjnego wzrostu funkcji niż jej rzeczywistej poprawy. Duża wrażliwość krzywej na działanie czynników zewnętrznych i wewnętrznych powodują, że nie jest ona dostatecznie miarodajnym narzędziem do oceny rzeczywistego spływu z UKM, dając stosunkowo wysoki odsetek wyników fałszywych w diagnostyce wodonercza. Potwierdzają to poziomy markerów, podwyższone również u tych pacjentów, u których spływ w badaniu wyjściowym wyniósł poniżej 20 min. Z kolei wśród pacjentów z normalizacją czasu T1/2 poziomy markerów w próbkach kontrolnych moczu były niższe, niż u pacjentów z utrzymującym się przedłużonym czasem T1/2. Średnie stężenia TGFbeta1, NGAL i L-FABP w próbkach moczu pacjentów z prawidłowym czasem spływu T1/2 były wyraźnie niższe, a RBP wyższe w porównaniu z wartością średnią pacjentów z przedłużonym T1/2. Może to przemawiać za tym, iż krzywa renograficzna, pomimo wrażliwości na czynniki wewnętrzne i zewnętrzne, jest dość dobrym wykładnikiem drenażu miedniczki po leczeniu operacyjnym. Również wartość kontrolna UPN (49,3% vs 42,2%), wbrew teorii zbiornika oraz wartość HI (77%vs 63%) były wyższe w grupie z prawidłowym spływem w porównaniu z grupą z przedłużonym spływem z nerki. Świadczy to wyraźnie o wpływie zaburzeń spływu z UKM na stan funkcjonalny nerki. Wydaje się, że krzywa renograficzna i T1/2 może być przydatnym wyznacznikiem obecności istotnej obturacji, szczególnie w ocenie pooperacyjnej w przypadkach z redukcją miedniczki, gdyż w tych warunkach jeden z ważniejszych czynników zaburzający interpretację krzywej i wartości T1/2 jest zniwelowany.

Ocena UPN w badaniu kontrolnym grupy retrospektywnej wykazała istotne statystycznie obniżenie wartości UPN po zabiegu (p=0,0023). Średnia wartość kontrolnej UPN w stosunku do wartości wyjściowej wyniosły 45,7% vs 48,8%. W najmłodszych grupach wiekowych grupy retrospektywnej, wystąpił istotny statystycznie spadek UPN po zabiegu (poniżej 1 rż p=0,0158, 1-5 rż p=0,0326), natomiast w grupie powyżej 5 rż zmiana ta nie była istotna statystycznie (p=0,8590). Obserwowano pogorszenie w 47,1% (25) przypadków, stabilizację w 46,7% (27) i jedynie w 11,6% (7) poprawę. Mając na uwadze wysoki odsetek nerek na etapie wyrównawczej hiperfunkcji
w badaniu kwalifikacyjnym, znaczny odsetek spadków UPN kontrolnych wydaje się zrozumiały. W obrębie grupy retrospektywnej w kolejnych okresach następuje jednak nieduży wzrost odsetka popraw i obniżanie się odsetka pogorszeń UPN. W kolejnych okresach widać również wzrost średniej wartości UPN od 42% w latach 1997 – 2001 do 49,5% w latach 2005- 2008, choć zmiany te nie są statystycznie istotne. W przypadku

pacjentów z grupy retrospektywnej u pacjentów z wyjściowym UPN>40%, poprawa wystąpiła u zaledwie 7,8%, stabilizacja u 46,1%, natomiast spadek u 46,1%. Wynik ten w porównaniu z wynikami innych autorów, przedstawionymi w dalszej części rozdziału wydaje się niezadowalający.

Grupa prospektywna również charakteryzowała się niewielkim spadkiem średniej wartości UPN w badaniu kontrolnym (51,42% vs 47,94%). Nie stwierdzono jednak istotnej statystycznie zmiany UPN (p=0,1254). Poprawę odnotowano u 22,6% (7), stabilizację u 51,6% (16), a pogorszenie u 25,8% (8) pacjentów. Wśród pacjentów z wyjściowym UPN > 40%, poprawa wystąpiła u 13,8%, stabilizacja u 58,6% a pogorszenie u 27,6%. Wynik grupy prospektywnej był nieco lepszy niż retrospektywnej w zakresie odsetka popraw i stabilizacji.

Spadek funkcji nerki po leczeniu operacyjnym zwykle traktowany jest jako zjawisko niekorzystne. Josephson et al obserwował, że u wielu pacjentów pomimo pieloplastyki funkcja nerki spadała (149), natomiast inni autorzy nie zaobserwowali poprawy UPN po leczeniu (24, 92, 112). Palmer et al wykazał, że leczenie operacyjne pacjentów z UPN >40% i wzorcem zaporowym skutkowało redukcją st WW wg SFU i zmianą wzorca drenażu z zaporowego na niezaporowy, oraz utrzymaniem UPN po 6 i po 12 miesiącach (40). Spadki funkcji są nie tylko wynikiem rzeczywistej utraty funkcji, ale w części przypadków mogą być manifestacją normalizacji tej funkcji po okresie hiperfunkcyjnym. Jednak Harraz et al wykazał poprawę UPN po leczeniu operacyjnym u 49% pacjentów, stabilizację u 23% a pogorszenie u 28,1% (150) Wielu autorów obserwuje nawet wyższe odsetki wzrostu UPN . Uzyskali oni sukces rozumiany jako poprawa lub stabilizacja UPN na poziomie 60 – 97% (141, 151, 152). Z kolei Amling et al po 2 latach uzyskał 81% popraw (89), a Houben et al aż 93% popraw po roku od zabiegu (145). Babu et al podaje, że wczesna pieloplastyka w przypadku prenatalnie zdiagnozowanego WW daje istotną poprawę, a odroczenie pieloplastyki prowadzi do niewielkiego spadku funkcji nerki. Również Palmer et al stwierdził spadek UPN<30% pomimo skutecznej operacji, u pacjentów, którzy przeszli z grupy obserwacyjnej do operacyjnej. Subramaniam et al podaje, że nerki operowane w trybie odroczonym mają mniejszą poprawę UPN niż operowane wcześnie (27), a Subramianiam et al wykazał że w grupie odroczonej pieloplastyki poprawa UPN wyniosła 9,1%, a w grupie wczesnej interwencji 13,9% (27).

Analizując wartości kontrolne pacjentów z obu grup (retro - i prospektywnej) można stwierdzić, że wyniki są zbliżone do wyników przedstawionych przez innych autorów. Sukces leczenia rozumiany jako stabilizacja bądź wzrost UPN wyniosło 62,6 %.

Istotnym jest fakt, że największym odsetkiem pacjentów z poprawą i najniższym z pogorszeniem w badaniu, charakteryzuje się grupa pacjentów retrospektywnych operowanych w latach 2005 – 2008 oraz grupa prospektywna operowana w latach 2010 – 2013. Widoczna jest tendencja do do obniżania się w czasie liczby pacjentów z pogorszeniem.

W odniesieniu do wieku pacjentów w grupie retrospektywnej, najwyższa średnia wartość pooperacyjna UPN, a także najmniejszy spadek wartości średniej wystąpił u dzieci operowanych > 5 rż. Dzieci te miały też największy odsetek popraw i najniższy pogorszeń. Wśród pacjentów operowanych < 1 rż obserwowano największy spadek wartości UPN choć średnia wartość UPN kontrolnego nie była najniższa w tej grupie. Również odsetek popraw był najniższy, a pogorszeń najwyższy w tej grupie.

W obrębie części prospektywnej obserwuje się podobne zależności. Dzieci starsze prezentowały zarówno wyższe wartości kontrolne UPN jak i wzrost tej wartości. Niższą średnią wartość kontrolnego UPN oraz spadek wartości UPN po zabiegu obserwowano w grupie dzieci młodszych (44,7%). Podobnie jednak jak w grupie retrospektywnej wśród starszych dzieci wyższy był odsetek popraw a niższy pogorszeń. Tak więc pacjenci prospektywni operowani przed 1 rż doświadczają podobnego spadku średniej wartości UPN w badaniu kontrolnym jak analogiczna podgrupa w ramach grupy retrospektywnej i w obu przypadkach spadek ten jest istotny statystycznie. Z kolei pacjenci prospektywni operowani między 1 i 5 rż doświadczają w przeciwieństwie do analogicznej grupy z części retrospektywnej, istotnego statystycznie wzrostu wartości średniej UPN.

Mogłoby się wydawać, że wyniki w młodszych grupach powinny być zdecydowanie lepsze, tym bardziej, iż wielu autorów podkreśla zalety wczesnej pieloplastyki jako działania pozwalającego na zachowanie funkcji nerki. King et al uważa, że dzieci operowane przed 1 rż wykazują lepszą funkcję nerki w kontrolnych badaniach niż operowane po 5 rż (120). Choć w grupie dzieci operowanych przed 1 rokiem życia w kontrolnym badaniu obserwuje się spadek względny wartości UPN, to jeśli się uwzględni fakt, iż wyjściowo grupa ta miała średnią wartość UPN > 50%, jako wynik hiperfunkcji wyrównawczej, to sukcesem wydawać się może, iż ponad 80% dzieci osiągnęło w badaniu kontrolnym UPN w granicach 40 – 50%, co może być obrazem normalizacji funkcji nefronu, a nie utraty funkcji nerki. Rozstrzygające mogą tu być niewątpliwie wartości poziomów markerów uszkodzenia nerki. Biorąc pod uwagę stężenia TGF beta1 wyjściowe, wydaje się, że grupa dzieci operowanych >1 rż skorzystała na zabiegu. Końcowe wyniki są porównywalne pomiędzy grupami wiekowymi, przy czym należy

podkreślić, iż u dzieci młodszych wyjściowa średnia wartość TGFbeta1 była prawie dwukrotnie wyższa. Podobne obserwacje dotyczą NGAL oraz L-FABP, natomiast w przypadku RBP grupa ta prezentowała niższe parametry.

Mając na uwadze stosunkowo wysoki odsetek pogorszeń oraz ogólny spadek średniej wartości UPN w obrębie badania, należy sądzić że kwalifikacja pacjentów do zabiegu nie była dostatecznie szybka i doszło do uszkodzenia funkcji nerki. Trzeba również pamiętać o wysokim odsetku nerek z hiperfunkcją wyrównawczą, w przypadku których obserwuje się najczęściej spadek UPN po zabiegu, który należałoby interpretować raczej jako normalizację niż pogorszenie funkcji nerki. Claesson et al wykazał, że częściowa niedrożność daje spadek UPN, który pojawia się wcześnie i powoduje stabilizację UPN na niższym poziomie, co może być zmianą nieodwracalną (153). Cornford et al uważa, że pacjenci z WW i zaburzeniem UPN, po pieloplastyce nie doświadczają poprawy UPN z powodu utraty miąższu (26). Wg McAleer et al, UPN nie wzrasta po leczeniu operacyjnym, a czekanie z kwalifikacją, aż funkcja nerki spadnie jest niewłaściwe, ponieważ po leczeniu UPN nie wzrośnie nawet pomimo sukcesu chirurgicznego (24).
Woodward et al uważa, że szybka pieloplastyka u pacjentów prezentujących spadek UPN pozwala na powrót funkcji sprzed spadku dzięki szczegółowemu planowi obserwacji (154). Nasuwa się jednak pytanie czy obciążanie dziecka, rodziców oraz systemu dużą liczbą badań oraz życiem w napięciu przed nieodwracalnym spadkiem UPN jest rzeczywiście potrzebne? Czy nie lepiej szybko weryfikować takich pacjentów z użyciem innych badań?
W grupie retrospektywnej 1 z 2 pacjentów z wyjściowo bardzo niską wartością UPN prezentował poprawę. Niektórzy autorzy uważają, że poprawa UPN w przypadku nerek z wyjściowo niskim UPN jest rzadkim zjawiskiem (37, 23, 104), choć inni obserwowali wzrosty UPN takich przypadkach (155, 156, 157).
Chiou et al wykazał, że UPN przedoperacyjny <35% to przydatny predyktor złego wyniku funkcjonalnego (158). Zależności takiej nie wykazano w badaniu. Spośród 2 nerek, które osiągnęły niską wartość UPN w badaniu wyjściowym, jedna doświadczyła wzrostu UPN, natomiast druga spadku. Z kolei Harraz et al wykazał, iż wśród dzieci z UPN <35% u 63,2% pacjentów wzrósł UPN, a tylko u 26,3% pogorszył się (150). Można byłoby interpretować wzrost UPN jednoznacznie jako poprawę po leczeniu. Należy jednak brać pod uwagę fakt, iż wartość UPN związana jest z zaburzeniem strukturalnym nerki i

przynajmniej w początkowym okresie może być kompensowana mechanizmem prowadzącym do hiperfunkcji. W takim rozumieniu tego zjawiska, wzrost wartości UPN wśród pacjentów z wyjściowo niską funkcją nie jest zjawiskiem pozytywnym. To tłumaczyłoby stosunkowo wysoki odsetek popraw przy znacznych uszkodzeniach nerki. Na podstawie wyników grupy retrospektywnej można rozważać też czynnik czasu jako istotny element tłumaczący to zjawisko. Niskie wartości kontrolne UPN występowały częściej w badaniach kontrolnych po dłuższym czasie obserwacji choć nie stwierdzono istotnych statystycznie zależności. Pacjenci obserwowani krócej po zabiegu, prezentowali wyższe wartości UPN kontrolnego. Można by sądzić iż nerki z niskim UPN wyjściowym, kontrolowane w krótszym czasie po leczeniu operacyjnym są w fazie kompensacyjnej hiperfunkcji, z kolei po dłuższym czasie przechodzą w fazę spadku wydolności manifestującą się obniżeniem UPN. Jednak dane uzyskane w tym badaniu nie są wystarczające do potwierdzenia takiej hipotezy.

Analizując zakresy wartości UPN w badaniach kontrolnych zaobserwowano ciekawe zależności. W grupie retrospektywnej najwięcej dzieci z wartością średnią UPN > 50% w badaniu kontrolnym było operowanych >5 rż, również w tej grupie odsetek dzieci z UPN < 40% był najniższy. W grupie prospektywnej największa liczba pacjentów (60%) z wartością kontrolną UPN >50% znajdowała się w grupie dzieci operowanych między 1 – 5 rż. Pacjentów z wartością średnią UPN < 40% w grupie operowanych 1 - 5 rż nie było. Spośród 8 pacjentów z wynikiem kontrolnym UPN >50% jedynie 1 był wynikiem wzrostu i 1 wynikiem spadku funkcji, pozostałe przypadki są wynikiem ustabilizowania się UPN. Z kolei z 10 pacjentów z części prospektywnej z UPN >50% w badaniu kontrolnym, u 6 był on wynikiem wzrostu UPN po zabiegu, pozostałe wynikiem stabilizacji. Obecność hiperfunkcji u tak wielu pacjentów po skutecznym leczeniu operacyjnym potwierdza, iż nie tylko efekcie zbiornika jest odpowiedzialny za ponadnormalny UPN (126). Sheu et al, przedstawił iż w 5 przypadkach z 12, w których stwierdzono spadek funkcji w badaniu kontrolnym, UPN w badaniu kwalifikacyjnym był hiperfunkcyjny. W wyniku spadku funkcji, wartość UPN u tych pacjentów wyniosła ok 48%. Autor potraktował jako pogorszenie jedynie 7 przypadków, w których wyjściowo nie było hiperfunkcji, ponieważ uważa, że spadek UPN po zabiegu w przypadku nerek z wyjściową hiperfunkcją nie jest pogorszeniem. Houben et al również podaje, że pacjenci z UPN >50% w wyjściowych badaniach, po zabiegu tracili UPN pomimo prawidłowego drenażu, uważa więc, że nie należy interpretować tego jednoznacznie jako pogorszenia. W materiale własnym w grupie retrospektywnej, wśród dzieci z wyjściową hiperfunkcją, u których stwierdzono obniżenie

UPN w badaniu kontrolnym, u 10 wartość UPN nie spadła poniżej 48%, z kolei w grupie prospektywnej u 2.
Przyjmując takie założenie, grupa retrospektywna doświadczyła 25 % pogorszeń z ogólnej puli 47,1% spadków UPN, natomiast grupa prospektywna 19,4% pogorszeń z puli 25,8% spadków.

Można więc sądzić, uwzględniając przebieg zmian funkcji nerki w czasie trwania obturacji, ze zjawiskiem hiperfunkcji włącznie, że ocena kierunku zmian funkcji nerki po zabiegu jest niejednoznaczna. Przynajmniej część przypadków spadku funkcji to w rzeczywistości normalizacja jak i pewien odsetek wzrostów UPN może być kontynuacją procesu uszkadzania pod postacią hiperfunkcji. Wśród pacjentów retrospektywnych widoczny jest trend do wzrostu odsetka popraw i spadku pogorszeń UPN wraz z wiekiem w momencie operacji. Podobne tendencje widoczne są w części prospektywnej badania. Wynika to z faktu, iż grupa pod względem czasu kwalifikacji do zabiegu nie była randomizowana. Pacjenci kwalifikowani byli w zależności od parametrów w badaniach ultrasonograficznym i scyntygraficznym, stąd też pacjenci o mniej nasilonych cechach wodonercza byli obserwowani dłużej, do czasu aż osiągali wartości kwalifikacyjne.

Choć wielu autorów uważa UPN za jeden z najistotniejszych, a niektórzy za jedyny wymierny parametr w kwalifikacji do leczenia operacyjnego, na podstawie uzyskanych wyników można stwierdzić, że jest on zawodny w stopniu, który nie pozwala na stosowanie go jako samodzielnego parametru weryfikacyjnego, szczególnie w powiązaniu ze standardowymi wytycznymi. Mając na uwadze wysoki odsetek pacjentów z UPN w normie lub powyżej normy, u których ostatecznie potwierdzono śródoperacyjnie zwężenie podmiedniczkowe oraz u których poziomy biochemicznych markerów uszkodzenia nerki były istotnie podwyższone, uważam, że UPN może być zawodny dając wysoki odsetek wyników fałszywie ujemnych. Brak jednoznacznej korelacji poziomów markerów z wartością UPN przed zabiegiem świadczy o niedostatecznej sile odzwierciedlania faktycznego stanu nerki przez UPN. Kierowanie się wartościami UPN jako najważniejszym lub jedynym kryterium kwalifikacji do zabiegu, może prowadzić do zbyt późnej interwencji, a tym samym do nieodwracalnej utraty funkcji nerki.

Mając na uwadze powyższe rozważania dotyczące standardowych metod diagnostycznych w WW, wydaje się właściwym zweryfikować skuteczność tych metod z użyciem nowych sposobów oceny patologicznych procesów toczących się w nerce. Należałoby większą uwagę skupić na reinterpretacji wyników takich jak krzywa

renograficzna, wartość UPN oraz obraz USG z wykorzystaniem markerów biochemicznych, a w konsekwencji na stworzeniu nowych algorytmów postępowania. Miarą powodzenia zabiegu będzie przywrócenie prawidłowego opróżniania UKM, natomiast wykładnikiem optymalnej kwalifikacji do zabiegu w wyniku skutecznego procesu diagnostycznego – utrzymanie w dłuższym okresie obserwacji prawidłowej funkcji nerki.

6. Wyniki badania histopatologicznego.

Wyniki badania histopatologicznego bioptatów pobranych od pacjentów z grupy prospektywnej, wykazały u większości pacjentów (86%) obecność zmian w obrębie struktury nerki. Chociaż były to zmiany o niedużym nasileniu, bo aż 75% próbek oceniono jako stopień II wg Elder, to jednak zmiany te były widoczne i świadczyły o działaniu procesu uszkadzającego na strukturę nerki. Oceniając te wyniki należy mieć na uwadze, że w grupie poddanej badaniu średni wiek wyniósł zaledwie 15 miesięcy. Gdy zestawić to ze zmianami w wyjściowych badaniach obrazowych, pojawia się pytanie: czy zmiany histologiczne są średnio nasilone z uwagi na to, że proces uszkadzający nerkę trwał krótko w okresie prenatalnym i ustąpił bądź właśnie ustępuje, pozostawiając mniej nasilone zmiany w badaniach obrazowych, czy może jest to uchwycony na wczesnym etapie aktywny proces uszkadzający nerkę, dający wciąż umiarkowane nasilenie zmian zarówno w badaniach obrazowych jak i histopatologicznej ocenie, ale niosący w perspektywie zagrożenie dla funkcji narządu?

Żeby odpowiedzieć na te pytania przede wszystkim należy zwrócić uwagę na fakt, iż nasilenie i zakres patologii struktury nerki w przebiegu WW zależy nie tylko od nasilenia przeszkody ale i czasu pojawienia się jej w życiu płodowym(44). Drugim istotnym elementem jest fakt , iż procesy patofizjologiczne spowodowane wzrostem ciśnienia w układzie zbiorczym nerki, a prowadzące do zaburzeń architektoniki nerki, w początkowym okresie powodują zmiany nie jakościowe a ilościowe, zmieniając rozmiary cewek bliższych i dalszych oraz zmieniając ich stosunek (ratio). Dopiero gdy ten mechanizm jest już zaawansowany zachodzą dalsze procesy tak charakterystyczne dla wodonercza, jak włóknienie śródmiąższu oraz zmiany w obrębie kłębuszków nerkowych (18). Rosen et al podaje iż w biopsjach pobieranych podczas pieloplastyki najczęściej zaobserwować można dobrze zachowany miąższ ze zmianami głównie w zakresie kłębuszków.

Zaobserwował on również niewielką grupę pacjentów, u których zmiany histologiczne nie występowały, stwierdzając że niektóre przypadki wodonercza mogą być wariantem normy, który może, ale nie musi prowadzić do klinicznych konsekwencji w postaci uszkodzenia miąższu(18). Jednak w przypadku pacjentów ze st I wg Elder nie można mówić o bezpiecznym wariancie wady, z uwagi na stwierdzenie podwyższenia poziomu markerów biochemicznych.

Ridson na podstawie swoich badań zasugerował, że najpierw dochodzi do atrofii i włóknienia rdzenia nerki a następnie do zmian w korze nerki, która staje się ścieńczała w późniejszym okresie (159). Dodatkowo Han et al wykazał, iż spadek UPN w obserwacji wskazuje na zmiany w miąższu, które mają charakter nieodwracalny (163). Rosen et al z kolei, nie potwierdza obecności takich zmian w bioptatach z pełnej grubości miąższu i podaje, iż skrawki nerek z WW w większości wykazywały miąższ zachowany w dość dobrym stanie, co potwierdza wyniki w materiale własnym(18). Również w pracy Zhang et al większość bioptatów wykazywała małe nasilenie zmian histopatologicznych (160). Elder stwierdził zmiany histopatologiczne w st 3 i 4 wg Elder aż u 22% pacjentów z UPN >40%, a wśród dzieci z UPN < 40% aż około 33% miało prawidłowy wynik histopatologiczny (87). Krueger et al przedstawił, iż u 54% dzieci poddanych pieloplastyce stwierdzono prawidłowy obraz miąższu nerki (162). Huang et al zaobserwował, iż zmiany w kłębuszkach występowały w 73% bioptatów, przy czym zmiany te nie korelowały z z UPN i SFU (161). Autor stwierdził, że w bioptatach, w których nie było zmian cewkowo-śródmiąższowych i miały niski st. zmian w kłębuszkach, rozmiar cewek bliższych (PT) był mniejszy od rozmiaru cewek prawidłowych, ale ich liczba na mm^2 była taka sama. Dodatkowo stosunek PT do cewek dalszych (współczynnik PT/DT mass), wykazał znaczącą redukcję PT. Tego typu zmiany stwierdzane są najczęściej u tych pacjentów z UPJO, u których nie ma jeszcze jawnych zmian histopatologicznych opisywanych przez Elder et al To tłumaczyłoby obecność niewielkich zmian w skali Elder u znacznej części pacjentów, u których jednak parametry biochemiczne z moczu są istotnie podwyższone. W swojej pracy Elder et al dowodzi, że zmiany w nerce są heterogenne i miejsce pobrania biopsji ma istotne znaczenie dla wyniku (87). Uszkodzenie miąższu wg autora nie jest jednolite w całej nerce – nad kolumnami Bertina miąższ jest mniej zniszczony niż nad piramidami. To dodatkowo tłumaczy duże zróżnicowanie wyników w obrębie różnych grup zaawansowania wodonercza. Co istotne, biopsja miąższu pobierana jest z miejsc o dostatecznej grubości dla zminimalizowania powikłań w postaci zacieku

moczu z uszkodzonego układu kielichowo- miedniczkowego co z pewnością przyczynia się do stosunkowo dobrych wyników histopatologicznych nawet w znacznie zmienionych nerkach.

Analizując wyniki badania histopatologicznego w odniesieniu do wyników wyjściowych badań obrazowych, należy przede wszystkim zauważyć, że pacjenci ze st III wg Elder charakteryzowali się najwyższym średnim wymiarem AP miedniczki oraz kielichów, a także najmniejszym wymiarami miąższu co wydaje się być spójne. Natomiast średnia wartość UPN w tej grupie nie była najniższa jak można by było się spodziewać. Grupa ta obejmowała 3 pacjentów, których wartości wyjściowe UPN miały dużą rozpiętość i wynosiły kolejno 28%,51% i 65%. Z uwagi na liczebność grupy nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków, jednakże dane te pozwalają ponownie zwrócić uwagę na problem dotyczący wątpliwej przydatności UPN jako kryterium oceny stanu nerki wodonerczowo zmienionej. Huang et al wykazał, że pacjenci z UPN > 45% w badaniu kwalifikacyjnym u których po leczeniu doszło do spadku UPN,mieli istotny wzrost gęstości kłębuszków w badaniu histopatologicznym (161). Autor podaje, iż w toku dalszych obserwacji wykazano że prawidłowa wartość UPN nie wskazuje na prawidłowy miąższ nerki. Odnosząc wyniki histopatologiczne do wyników badań kontrolnych, pacjenci ze st III wg Elder pomimo ogólnie gorszych wyników wyjściowych uzyskali poprawę w badaniach obrazowych i normalizację markerów biochemicznych. Uzyskali oni najniższą średnią wartość UPN (46%), i największy średni wymiar miedniczki, ale co zastanawiające, największą średnią grubość miąższu oraz najmniejsze średnie wymiary kielichów. Różnice między poszczególnymi grupami stopni wg Elder były wyraźne lecz nie istotne statystycznie. Nie stwierdzono zależności pomiędzy grupą wg Elder, a wartościami poszczególnych wymiarów w USG, czy wartością UPN w badaniach wyjściowych jak i kontrolnych. Wydaje się, że brak związku stopnia zaawansowania zmian histologicznych z wynikami badania USG i scyntygrafii wskazuje na niedostateczną czułość tych badań.

Rosen et al zaobserwował, że odsetek zmienionych kłębuszków jest mniejszy, w grupie pacjentów z UPN >45% w porównaniu z grupą z UPN <45%, ale różnica nie jest statystycznie istotna (18). Może to sugerować, że UPN przedoperacyjny niewystarczająco koreluje z odsetkiem uszkodzonych kłębuszków, ponieważ pozostała część zdrowego miąższu maskuje utratę funkcji kolejnych nefronów. Dlatego też, mając na uwadze zjawisko hiperfunkcji można stwierdzić, iż rola renoscyntygrafii przedoperacyjnej w przewidywaniu zmian histologicznych jest ograniczona. U pacjentów z przedoperacyjnym UPN >45% tylko gęstość kłębuszków korelowała z pooperacyjnym

spadkiem funkcji (161). Późniejsze obserwacje sugerują, że normalny wychwyt radionuklidu nie odzwierciedla prawidłowego stanu miąższu.

Z kolei Erbagci et al wykazał korelacje pomiędzy stopniem ciężkości zmian wg skali Elder, a wartościami UPN (164). Wszystkie nerki z UPN <40% miały przynajmniej II st wg Elder, a wśród mających UPN >40%, większość miała I/II st. W materiale własnym, wartości wyjściowe UPN pacjentów ze st III wg Elder są bardzo zróżnicowane, podobnie w grupie ze st II. Nie stwierdzono korelacji istotnych statystycznie zarówno z wynikami wyjściowymi jak i kontrolnymi, co pozwala sądzić, że prawidłowy wynik UPN nie powinien być przyczyną odraczania leczenia chirurgicznego, gdy inne przesłanki sugerują obturację. Ciekawym spostrzeżeniem jest fakt, iż w odpowiedzi na hiperfiltrację dochodzi do sklerotyzacji kłębuszków, który to mechanizm powoduje spadek funkcji nerki po okresie jej pozornie normalnej lub wysokiej funkcji (87), co ma odbicie szczególnie w wynikach grupy retrospektywnej. Również Rosen et al sugeruje, że jawne zmiany w masie cewek mogą być odzwierciedlone przez zmiany zagęszczenia kłębuszków, a przez to jawne cewkowo-śródmiąższowe zmiany mogą wskazywać na zaburzenia funkcji nerek, niewykrywalne w przedoperacyjnej scyntygrafii. Dlatego uważa on, że scyntygrafia dynamiczna ma bardzo ograniczoną zdolność do przewidywania zaburzeń na poziomie histologicznym istniejących w nerce. Także Elder et al wykazał, iż 75% nerek miało zmiany histopatologiczne w zakresie kłębuszków, ale nie stwierdzono korelacji z wartością pooperacyjną UPN (165). Huang wykazał, że zmiany w stosunkach cewek korelowały z czasem T1/2, przy czym liczba cewek proksymalnych była znacznie większa u pacjentów z T1/2 < 20 min, niż u tych, u których T1/2wyniósł >20 min. Z kolei Krueger et al podaje nieprawidłowe wyniki biopsji u 2 z 4 pacjentów z wartością T1/2 <10 min, podczas gdy u 4 z 6 pacjentów z wartością T1/2max >30 min, wyniki biopsji były prawidłowe (162).

Nie wykazano żadnej korelacji pomiędzy st w Elder a grubością miąższu nerki. Wg Rosen, nawet znaczne ścieńczenie miąższu nerki może przebiegać z jedynie nieznacznie nasilonymi zmianami cewkowo-śródmiąższowymi (18).

Porównując wyniki badań histopatologicznych z wynikami poziomu markerów biochemicznych z moczu w materiale własnym, można jednoznacznie potwierdzić, że aktywny proces uszkadzania nerki w wyniku obturacji miał miejsce u wszystkich pacjentów w momencie kwalifikacji do leczenia operacyjnego, niezależnie od nie zawsze jednoznacznego obrazu wady uzyskiwanego na podstawie badań obrazowych i czynnościowych, co jest zgodne z przedstawionymi powyżej wynikami badań autorów zajmujących się zagadnieniem WW. W grupie pacjentów ze st. III wg Elder, średnie

poziomy w momencie zabiegu TGF, NGAL i L-FABP były wyższe niż grupy ze st II i I, a w przypadku L-FABP różnica ta była statystycznie istotna. W grupie pacjentów z stopniem 3 wg skali Elder stężenie FABP pg/ml było istotnie wyższe w porównaniu do pacjentów z stopniem 1 wg skali wg Elder (p=0,0296). W grupie pacjentów z stopniem 3 wg skali wg Elder stężenie FABP pg/mg K było istotnie wyższe w porównaniu do pacjentów z stopniem 1 wg skali wg Elder (p=0,0120).

Podsumowując, brak korelacji scyntygrafii i ultrasonografii, a także w pewnym zakresie, poziomów markerów biochemicznych z wynikami badania histopatologicznego wynika najpewniej z faktu, iż skala wg Elder opierająca się na jakościowej ocenie zmian kłębuszków nie obejmując oceny ilościowej kłębuszków, cewek dystalnych i proksymalnych. Ponieważ zmiany w zakresie cewek pojawiają się jako pierwsze, przed ujawnieniem się zmian w zakresie kłębuszków, są one bardziej czułym wskaźnikiem uszkodzenia miąższu nerki, korelując z T1/2. Również ocena zagęszczenia kłębuszków lepiej koreluje z UPN niż stopień ich uszkodzenia.

7. Wyniki badania poziomów markerów biochemicznych w moczu.

TGFbeta1

Poziomy TGFbeta1 w moczu z miedniczki i z pęcherza w momencie zabiegu u pacjentów były istotnie wyższe (p=0,0001) od poziomów grupy kontrolnej (102,79pg/ml vs 12,31pg/ml; 894,01 pg/mg kreat vs 44,92 pg/ml oraz 52,63 pg/ml vs 12,31 pg/ml; 328,26 pg/mg krea vs 44,92 pg/ml). Poziomy markera, zarówno w miedniczce jak i pęcherzu, różniły się istotnie, przy czym średni poziom czynnika w próbkach z pęcherza grupy badanej był od 4 do 7 razy wyższy niż grupy kontrolnej. Furness et al i El-Sherbiny et al wykazali, że poziom TGF beta1 w moczu z miedniczki jest 2 – 4 razy wyższy niż w pęcherzu (55,166). W przypadku pacjentów w grupie badanej, różnica ta była nieco większa i mogła wynikać z rozcieńczenia moczu w pęcherzu wynikającego z dobrego nawodnienia pacjenta przed zabiegiem. Z kolei Kaneto et al podaje, że przeciwna nerka również produkuje TGF beta1, choć w mniejszym nasileniu, co powinno powodować tendencję do zmniejszania się tej różnicy w moczu z pęcherza (167).

Gawłowska et al wykazała, iż średnie stężenie w moczu z miedniczki wyniosło 2365,491 pg/mg krea, z pęcherza 2329,287 pg/mg krea, a w grupie kontrolnej średnio 971,067 pg/mg krea (82). Również Palmer et al wykazał, że różnica w stężeniach TGFbeta1 w moczu z pęcherza grupy badanej i kontrolnej, jest istotna statystycznie (54). W swojej pracy Sager et al stwierdził, iż stężenie TGFbeta1 w pęcherzu u dzieci z WW było wyższe niż w kontroli 92,5 vs 35,8 pg/ml, a średnie stężenie w miedniczce wyższe niż w pęcherzu 122,3 vs 92,5 w pg/ml (168).

Najwyraźniejszy spadek TGFbeta1 widać w pierwszej kontroli po zabiegu, co świadczy o korzystnym, hamującym wpływie interwencji na procesy włóknienia w nerce. Niektórzy autorzy wykazali, że pieloplastyka redukuje poziom TGFbeta1 w moczu, co potwierdza fakt, że obturacja uszkadza strukturę nerki (55, 169) . El-Sherbiny wykazał w swojej pracy, iż grupa z obstrukcją miała poziom TGFbeta1 w próbce z z miedniczki 285 +- 191 pg/mg krea, czyli 4 razy więcej niż poziom w pęcherzu, a w pęcherzu 3 razy więcej niż poziom w kontroli - 68+-59 / 22+-18 pg/mg krea, a tendencja po leczeniu operacyjnym była wyraźnie spadkowa - 68+-59 / 39+-31 pg/mg krea, choć nieistotna statystycznie (55). Palmer et al wykazał w swojej pracy średni poziom TGFbeta1 w moczu z miedniczki 82,4 pg/ml, z pęcherza 31,2 pg/ml u pacjentów, a w próbkach z pęcherza w grupie kontrolnej 26,6 pg/ml i nie widzi istotnej różnicy między TGFbeta1 z pęcherza u dzieci z WW, i kontroli (54). Natomiast Furness et al wykazał, że poziom TGFbeta1 w moczu z pęcherza dzieci z obturacją górnych dróg moczowych, jest podwyższona w stosunku do kontroli (166). Wykazał on korelację między poziomem TGFbeta1 z pęcherza i obturacją górnych dróg moczowych z czułością >90%. Badanie to krytykowano za brak porównania z grupą pacjentów z poszerzonymi, ale niezaporowymi UKM. Rzeczywiście można by było uznać, że taka praca badawcza jak wspomniana wyżej, a także opisywana w tym opracowaniu, porównująca tylko grupę chorych operowanych i zdrowych kontrolnych, nie jest skonstruowana prawidłowo. Oczywiście porównanie wyników z wynikami w grupie pacjentów z wodonerczem, ale nieoperowanych byłoby istotnym punktem odniesienia, uważam jednak, że stworzenie grupy pacjentów z parametrami wyjściowymi porównywalnymi do grupy badanej pod względem wartości w badaniu ultrasonograficznym i renoscyntygraficznym i losowe kwalifikowanie ich do obserwacji zamiast do leczenia operacyjnego, byłoby nieetyczne. Stworzenie grupy pacjentów o parametrach wyjściowych umiarkowanie nieprawidłowych jako grupy chorych nieoperowanych, ograniczone było dostępnością pacjentów o takim profilu w przyklinicznej poradni urologicznej, gdyż ci

pacjenci są w większości prowadzeni przez poradnię nefrologiczną. Dodatkowo zakres wykonywanych badań ograniczony był możliwościami finansowymi.

El-Sherbiny w swojej pracy porównał poziom TGFbeta1 w pęcherzu grupy dzieci chorych z grupą dzieci z poszerzeniem UKM, ale bez cech obturacji i stwierdził, że poziom w grupie chorych jest 3 razy wyższy niż w kontroli bez obturacji (55). Biorąc pod uwagę, że wyniki uzyskane u zdrowych dzieci mają poziomy od 4 do 7 razy niższe niż u chorych, umieszcza to pacjentów z grupy z poszerzeniem bez obturacji w obszarze spektrum choroby, a nie wariantu normy czy łagodnego poszerzenia. Autor w swojej pracy uzyskał niższą czułość swojego punktu odcięcia 80% w przeciwieństwie do Furness et al, który wykazał czułość 92% punktu odcięcia (166), co wydaje się wynikać z faktu, że El-Sherbiny et al porównywał pacjentów chorych z pacjentami z poszerzeniem, ale bez ewidentnej obturacji, a Furness et al porównywał do grupy zdrowych i nieposzerzonych. Może to świadczyć o tym, że poszerzenie UKM bez rzeczywistej obturacji jest rzadszym zjawiskiem niż mogłoby się wydawać, ponieważ poziom TGFbeta1 w grupie z poszerzeniem, ale bez obturacji w badaniach standardowych był wyższy niż w grupie zdrowej kontroli. Można interpretować to jako efekt po przebytej w okresie płodowym obturacji, który ustąpił, albo co równie prawdopodobne, jako świadectwo bardzo dyskretnych, słabo wyrażonych w badaniach czynnościowych, ale widocznych w badaniach biochemicznych, zaburzeń odpływu pod postacią realnej obturacji.

W ten sposób nasuwa się pytanie, czy poziom TGFbeta1 koreluje z nasileniem zmian w standardowych badaniach.

W obu grupach wiekowych poziomy TGFbeta1 w miedniczce były istotnie wyższe, przy czym w grupie pacjentów operowanych <1rż wartość średnia była wyższa, niż dla grupy dzieci starszych (128,34 pg/ml vs 75,92 pg/ml ; 1318,93 pg/mg krea vs 440,76 pg/mg krea).

El-Sherbiny et al nie wykazał różnicy w poziomach TGFbeta1 z pęcherza między dziećmi operowanymi poniżej i powyżej1 rż, ale w poziomachTGFbeta1 z miedniczki różnica zależna od wieku była widoczna 465 pg/mg krea vs 218 pg/mg krea.

W materiale własnym, poziomy markera w próbkach z pęcherza były wyższe w tej grupie niż w grupie starszych pacjentów, choć różnica ta nie była istotna statystycznie . (56,71 pg/ml vs 47,74 pg/ml; 421,83 pg/mg krea vs 244,23 pg/mg krea). Fakt, iż w grupie dzieci młodszych stężenia były znacznie wyższe niż u starszych zarówno w miedniczce jak i w pęcherzu w badaniu wyjściowym jak i w kontrolnym świadczyć może o znacznym nasileniu procesów włóknienia w tej grupie. Wydaje się to logiczne, biorąc pod uwagę, że

kryteria kwalifikacyjne do zabiegu były podobne, a u dzieci młodszych kryteria zaburzeń wymagających interwencji spełnione zostały wcześniej. To wyraźnie świadczy o agresywnym przebiegu obturacji w tym wypadku. Jednocześnie dynamika zmian stężeń TGFbeta1 w młodszej grupie była zdecydowanie większa , co może przemawiać za tym, że dzieci te lepiej zareagowały na leczenie i osiągnęły większą korzyść z operacji. Jednocześnie świadczy to o tym, iż proces uszkadzania nerki ma różną dynamikę. Dzieci kwalifikowane po 1 rż są przykładem obecności istotnej obturacji z mniejszym nasileniem zmian. Dowodzi to, że nawet mniej nasilone cechy wodonercza, w tym prawidłowa wartość UPN, nie są jednoznaczne z brakiem istotnej obturacji, a mniejsze nasilenie zmian w dłuższym okresie obserwacji również spowoduje uszkodzenie nerki.

Seremetis et al wykazał zależność między poziomem TGFbeta1 przed zabiegiem ,a wynikiem po zabiegu (170). W przypadkach gdzie poziom TGF beta1 był wyższy, poprawa po leczeniu operacyjnym była wyraźniej zaznaczona niż u tych, gdzie poziom TGFbeta1 był wyjściowo niski. Autor tłumaczył to tym, iż wysokie poziomy TGFbeta1 występują najczęściej w moczu u dzieci < 1 roku życia, u których potencjał regeneracyjny funkcji nerki po uwolnieniu obstrukcji jest największy i wykazał, że z wiekiem ekspresja tkankowa TGFbeta1 spada i jest widoczna różnica pomiędzy dziećmi operowanymi do 1 rż i takimi które przebyły zabieg > 1 rż. Takich zależności, istotnych statystycznie nie stwierdzono w materiale własnym, chociaż średnie wartości poziomów TGFbeta1 w miedniczce i pęcherzu wśród dzieci operowanych < 1 rż były wyższe niż wśród starszych. El-Sherbiny et al wykazał, że średnie stężenie TGF beta1w miedniczce u dzieci poniżej 1 rż było wyższe niż u starszych (55). Także w pracy Furness et al średni poziom TGFbeta1 w pęcherzu i miedniczce u dzieci starszych niż 2 lata był niższy niż u młodszych (166). Można stwierdzić, że pomimo iż wartości kwalifikacyjne w badaniu USG i scyntygraficznym były porównywalne, grupa dzieci operowanych w młodszym wieku prezentowała bardziej nasilony proces uszkadzania nerki.

W odniesieniu do kryteriów kwalifikacji pacjenci ze st WW IV wg SFU mieli wyższe średnie wartości TGFbeta1 w badaniu wyjściowym, zarówno w miedniczce jak i pęcherzu, w pomiarze bezpośrednim. W obu grupach zanotowano obniżenie średniego stężenia TGFbeta1 przy czym w grupie SFU IV wartość kontrolna była wyższa niż kontrola grupy SFU III. Korelacja SFU w badaniu wyjściowym z poziomem markera była istotna statystycznie - wraz ze wzrostem stopnia wg SFU rosła wartość TGFbeta1 (współczynnik korelacji 0,43, p= 0,0154).

Z kolei w odniesieniu do wartości UPN, pacjenci z wartościami UPN<40% mieli zdecydowanie najwyższe średnie poziomy wyjściowe TGF beta1, ale co ciekawe, stężenia w miedniczce w grupie UPN >50% były niewiele niższe niż grupy <40%, i wyższe niż grupy 40-50%. Nie stwierdzono jednak statystycznie istotnych zależności. Może to potwierdzać tezę o hiperfunkcji, świadcząc o postępowaniu uszkadzania nerki, pomimo prawidłowego lub podwyższonego UPN.

El-Sherbiny et al w swojej pracy nie stwierdził istnienia korelacji liniowej między UPN i poziomem TGFbeta1 ani w grupie z obturacją, ani w kontrolnej (55). Furness et al stwierdził wzrost koncentracji TGFbeta1 w moczu z pęcherza u dzieci z UPJO, ale również nie znalazł korelacji pomiędzy stężeniami TGFbeta1 a UPN (166). Z kolei Yang et al potwierdził w swojej pracy istotne statystycznie, dodatnie korelacje pomiędzy poziomem ekspresji genów dla TGFbeta1 a parametrami takimi jak T1/2 i st wg Elder, jak również pomiędzy stężeniem TGFbeta1 i tymi wartościami.

Analizując pozostałe parametry ultrasonograficzne nie stwierdzono korelacji wymiaru miedniczki AP, kielichów, grubości miąższu oraz współczynnika HI w badaniu kwalifikacyjnym z wyjściowymi poziomami TGFbeta1.

W odniesieniu do wyników badań histopatologicznych można stwierdzić ze zdecydowanie najwyższe poziomy TGFbeta1 zarówno w pęcherzu jak i miedniczce wystąpiły w grupie Elder III, tak w badaniu wyjściowym jak i kontrolnym, natomiast wyniki pozostałych grup były nieco lepsze i porównywalne. Różnice te nie były jednak istotne statystycznie.

W odniesieniu do badań kontrolnych, dzieci, które znalazły się w grupie SFU II miały wyjściowo najniższe średnie wartości TGFbeta1 w próbce z miedniczki i pęcherza, z kolei te w SFU IV najwyższe. Różnice między wartościami kontrolnymi w obrębie tych grup były nieistotne statystycznie. Najwyższe poziomy wystąpiły w grupie SFU IV jednak i tu różnice te nie były statystycznie istotne. Nie stwierdzono korelacji wymiaru miedniczki AP, kielichów, oraz współczynnika HI w badaniach kontrolnych z wyjściowymi poziomami TGFbeta1, stwierdzono jednak istotną statystycznie korelacje z grubością miąższu nerki w badaniu kontrolnym II, gdzie wraz ze wzrostem wartości grubości miąższu, istotnie malała wartość TGF beta1 M pg/mg.

W zakresie kontrolnych wyników UPN, najwyższe stężenia wyjściowe i kontrolne TGFbeta1 dotyczyły dzieci, których wartość kontrolna UPN <40% ,a co ciekawe, najniższe stężenia wyjściowe i kontrolne u dzieci z grupy >50% i różnica ta była widoczna. Nie

stwierdzono jednak istotnej statystycznie korelacji poziomów stężeń TGF beta1 i parametrami badania scyntygraficznego kontrolnego.

Na podstawie analizy danych wyznaczono punkt odcięcia dla TGFbeta1 pg/ml = 12 pg/ml o czułości 96,8% i specyficzności 80%, a dla wartości w odniesieniu do 1 mg kreatyniny punkt odcięcia wyniósł 60,09 pg/mg krea o czułości 83,9% i swoistości 86,7%. Sager et al wyznaczył punkt odcięcia na poziomie 39,75 pg/ml, który wiązał się z 4,25 raza większym ryzykiem obstrukcyjnego WW niż poniżej tego poziomu (168). Z kolei El-Sherbiny et al wyznaczył poziom TGFbeta1 wynoszący 29 pg/mg krea w pęcherzu jako punkt odcięcia dla obturacji, co dało 80% czułości i 82% specyficzności. Furness et al podaje wartość punktu odcięcia 61 pg/mg krea o czułości 92%, ale El-Sherbiny et al uważa, że punkt odcięcia wyznaczony w jego pracy z niższą czułością, w przeciwieństwie do punktu odcięcia Furness et al, jest korzystniejszy, ponieważ pozwala odróżnić pacjentów z obturacją od pacjentów bez obturacji, spośród dzieci z poszerzeniem UKM. Pamiętać trzeba, że określenie punktów odcięcia dla TGFbeta1 może być niełatwe, ponieważ opieramy się na wartościach zbadanych u pacjentów zakwalifikowanych z użyciem metod, o których wiemy już, że nie są dość czułe. Idealnym byłoby monitorowanie długofalowe wszystkich pacjentów z poszerzeniem UKM każdego stopnia, gdzie weryfikatorem byłby głównie czynnik czasu. Istotne jest, aby rozróżniać dzieci chore od zdrowych, a nie bardziej chore od mniej chorych.

NGAL

Poziomy NGAL w grupie badanej były istotnie wyższe (p=0,0001) niż w grupie kontrolnej, zarówno w moczu z miedniczki jak i z pęcherza. W miedniczce poziom NGAL wyniósł 737,43 pg/ml (4,5 ng/mg krea), w pęcherzu 433,7 pg/ml (2,5 ng/mg krea), a w próbkach grupy kontrolnej 6,57 pg/ml (0,02 ng/mg krea). Różnice pomiędzy stężeniami w miedniczce i w kontroli oraz pomiędzy stężeniami w pęcherzu i kontroli były istotne statystycznie. Poziom NGAL w miedniczce był 1,8 razy wyższy niż w pęcherzu, z kolei w pęcherzu aż 66 razy wyższy niż w grupie kontrolnej. Wielu autorów również podaje podwyższone poziomy NGAL u pacjentów z WW w porównaniu ze zdrową kontrolą (56, 58, 171). Spadek poziomów NGAL w kolejnych kontrolach wydaje się być znacznie bardziej liniowy, w stosunku do skokowego spadku TGFbeta1. Tendencja ta wynika

prawdopodobnie z faktu, iż NGAL w nerce wodonerczowej pełni ochronną funkcję i jego stężenie ustępuje powoli, w miarę jak procesy naprawcze ulegają wygaszeniu, które to procesy ustępują albo w związku z uzyskaniem homeostazy narządu, albo w związku z jego znacznym uszkodzeniem dezaktywującym mechanizmy naprawcze. Wasilewska et al obserwowała spadki NGAL w 3 miesiącu po zabiegu, jednak były one wyższe niż poziomy w grupie kontrolnej (56). Z kolei Lucarelli et al stwierdził spadek poziomu NGAL w moczu u pacjentów już po 3 miesiącach po zabiegu, do wartości porównywalnych z poziomem grupy kontrolnej (58).

W obrębie grup wiekowych zróżnicowanie średnich stężeń pomiędzy grupą młodszą i starszą prezentowało się podobnie do analogicznych wartości TGF beta1. W grupie < 1rż, średni poziom NGAL był wyższy, zarówno w próbkach wyjściowych jak i kontrolnych. Średnia wartość bezwzględna NGAL w miedniczce była około 1,3 razy wyższa w grupie dzieci młodszych, z kolei wartość w odniesieniu do kreatyniny 1,6 razy wyższa w młodszej grupie wiekowej. Jednak różnice te nie były statystycznie istotne. Podobnie zachowywał się poziom NGAL w próbkach z pęcherza. Średnia wartość bezwzględna była 1,3 razy wyższa w grupie dzieci operowanych < 1 rż niż w grupie starszych. Z kolei różnica średniej wartości odniesionej do kreatyniny różniła się znacznie i była 33 razy wyższa w młodszej grupie. Choć pomiędzy grupami wiekowymi nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w poziomach NGAL, na podstawie tych wyników można sądzić, że procesy naprawcze mają związek z nasileniem procesu uszkadzania oraz długością jego trwania co oznacza, że pacjenci < 1rż to grupa o cięższych zaburzeniach i większym nasileniu procesów patologicznych w nerce, ponieważ poziom NGAL koreluje z natężeniem zmian. W swojej pracy, Madsen et al, zauważyła, że pomimo braku statystycznie istotnej korelacji pomiędzy wiekiem a stężeniami NGAL, widać tendencję w kierunku negatywnej korelacji (172). Co ciekawe, Ichno et al obserwował wysokie stężenia NGAL w próbkach moczu zdrowych dzieci poniżej 1 rż. Poziom ten normalizował się w kolejnych 1 – 2 latach życia (173). W materiale własnym, poziomy NGAL grupy kontrolnej były bardzo niskie, a grupa prospektywna i kontrolna były porównywalne pod względem wieku. Nie zaobserwowano istotnie wysokich stężeń NGAL u dzieci zdrowych < 1 rż.

Z kolei mając na uwadze wartości wyjściowe SFU i UPN można zauważyć, że choć nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami, średnie poziomy w poszczególnych grupach nieco się różnią. Wyższe stężenia NGAL w miedniczce

obserwuje się wśród pacjentów z IV st. wg SFU, UPN <40% oraz III st wg Elder, przy czym nie ma żadnych prawidłowości w obrębie poziomów markera w II kontroli w tych grupach.

W badaniu wykazano tylko jedną zależność statystycznie istotną, pomiędzy UPN wyjściowym a poziomem NGAL w miedniczce. Wraz ze wzrostem UPN rosła wartość poziomu NGAL M pg/mg K (współczynnik korelacji 0,38, p=0,0371). Z kolei inni autorzy obserwowali odwrotną korelację poziomu NGAL z wartością UPN (56, 58). Co ciekawe poziom NGAL w miedniczce w grupie dzieci z wyjściowym UPN >50% był wyższy niż w grupie z UPN 40-50% i wydaje się świadczyć o tym, iż wysokie wartości UPN >50% są niekorzystnym czynnikiem, będącym odbiciem rzeczywistego, istniejącego procesu kompensacji uszkadzanych nefronów, a tym samym obecnej obturacji. Wynika z tego, że NGAL wzrasta już w momencie, gdy UPN jest podtrzymywany na prawidłowym poziomie lub patologicznie wysoki w wyniku hiperfunkcji, wynikającej z hipertrofii nefronu w odpowiedzi na utrzymujące się wysokie ciśnienie wewnątrz UKM. Potwierdza to, iż NGAL pełni funkcję protekcyjną dla nefronów pozwalając utrzymać prawidłową funkcję nerek co podaje w swojej pracy (58, 8, 174). Najwyższe średnie wyjściowe i najniższe średnie kontrolne poziomy NGAL w grupie pacjentów z wyjściowym UPN<40% mogą sugerować duże zniszczenie nerki, co skutkuje początkową wysoką aktywnością i dalszym wyczerpaniem się możliwości produkcji NGAL i w konsekwencji przynosi słabsze możliwości jej regeneracji.

Poziom bezpośredni NGAL w moczu z miedniczki był w badaniu wyjściowym najwyższy wśród pacjentów z grupy wg Elder III i wyniósł 1903,9 pg/ml, z kolei w odniesieniu do kreatyniny, nieco niższy niż w grupie II wg Elder (4,56 ng/mg krea). Najniższy poziom NGAL we wszystkich pomiarach był w grupie I wg Elder co wydaje się naturalne, z uwagi na najmniejsze zaawansowanie zmian, a ponadto świadczy o tym, iż proces jest mniej nasilony. W kontrolnym badaniu II najniższy poziom NGAL był w gr I i był zdecydowanie niższy niż w grupie II i III choć różnice te były nieistotna statystycznie. Wyższy średni poziom NGAL w II grupie w stosunku do III wynikać może z faktu, iż mechanizmy naprawcze nerki z uszkodzeniem w st III są mniej wydolne z uwagi na większe uszkodzenie jej struktury, jednak zbyt mała grupa uniemożliwia ustalenie rzeczywistych zależności.

Biorąc pod uwagę korelację poziomów NGAL w odniesieniu do wartości kontrolnych SFU i UPN nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic wartości poziomów NGAL, jednak można zauważyć, iż średnia wartość NGAL w miedniczce u pacjentów z UPN kontrolnym <40% było w przybliżeniu dwukrotnie wyższe niż pozostałych grup.

Analizując średnie poziomy NGAL w odniesieniu do grup UPN w badaniu kontrolnym widać, że najwyższe średnie poziomy obserwowane były w grupie <40% - tam, gdzie proces uszkodzenia był większy lub wciąż utrzymywał się czynnik uszkadzający. Średnie wartości NGAL w miedniczce pęcherzu i kolejnych kontrolach najwyższe były wśród dzieci z UPN <40%, natomiast najniższe i porównywalne wartości prezentowały pozostałe grupy. Różnice te są wyraźne choć nieistotne statystycznie. Poziom odcięcia dla NGAL pg/ml różnicujący pacjentów na chorych i zdrowych to 4,45 dając 100% czułości i 80% swoistości, z kolei w odniesieniu do NGAL pg/mg K poziom ten wyniósł 0,05 z czułością 93,5% i swoistością 86,7%.

RBP

Poziomy RBP w moczu z miedniczki i z pęcherza w momencie zabiegu u pacjentów były istotnie wyższe (p=0,0001 i p=0,0011) od poziomów w grupie kontrolnej (113,61ng/ml vs 14,85 ng/ml; 672,16 ng/mg krea vs 50,91 ng/ml oraz 51,39 ng/ml vs 14,85 ng/ml; 283,13 ng/mg krea vs 50,91 ng/ml). Poziomy markera, zarówno w miedniczce jak i pęcherzu, różniły się istotnie, przy czym średni poziom czynnika w próbkach z pęcherza grupy badanej był od 3,5 do 5,6 razy wyższy niż grupy kontrolnej.

Wartość RBP w próbce z miedniczki jest od 2,2 do 2,4 wyższe niż w próbce z pęcherza (113,61 ng/ml vs. 51,39 ng/ml oraz 672,16 ng/mgK vs. 283,13 ng/mgK). Wartości średnich stężeń, w każdej kolejnej próbce spada przeciętnie o połowę w stosunku do wcześniejszej i spadek ten jest raczej liniowy. Średnie wartości RBP osiągnięte w ostatniej kontroli były zbliżone do średniego poziomu grupy kontrolnej.

Rozważając wartości stężeń w obrębie grup wiekowych widać wyraźnie że grupa dzieci starszych charakteryzuje się 1,5 raza wyższym średnim stężeniem bezpośrednim RBP w próbkach z miedniczki niż grupa dzieci młodszych (91,76 ng/ml vs. 140,15 ng/ml), ale już średnie wartości odniesione do kreatyniny wyższe są w grupie młodszej 1,4 razy (762,98 ng/mgK vs. 556,755 ng/mgK). Różnice te jednak nie są istotne statystycznie. Podobne zależności są między stężeniami w próbkach z pęcherza. W obu grupach średnie stężenia RBP bezpośrednie są porównywalne (50,5 ng/ml vs. 50,1 ng/ml), przy czym stężenia średnie odniesione do kreatyniny są 1,7 razy wyższe w grupie dzieci młodszych (338,1 ng/mgK vs. 198,8 ng/mgK). W ostatniej kontroli wyższe stężenia stwierdzono w grupie dzieci starszych choć różnica ta nie jest statystycznie istotne (11,324 ng/ml vs. 13,087: 49,919 ng/mgK vs. 86,303 ng/mgK).

Analizując średnie poziomy RBP w odniesieniu do wyników badań wyjściowych można zauważyć wyraźne trendy w obrębie poszczególnych wyników badań choć nie widać zależności statystycznie istotnych. W obrębie grup SFU zdecydowanie wyższe średnie stężenia RBP obserwowane są w grupie SFU III zarówno w próbkach z miedniczki i pęcherza jak i kontrolnych, przy czym jedynie pomiar stężenia RBP w odniesieniu do kreatyniny w miednicze był wyższy w grupie SFU IV. Średni poziom RBP w próbkach pacjentów z grupy III był ok 1,6-1,7 razy wyższy niż grupy SFU IV.

Oceniając średnie poziomy RBP pod kątem wartości UPN wyjściowego, można zauważyć wyraźną zależność od wartości UPN. Najwyższe stężenia średnie obserwowano w próbkach pacjentów z grupy UPN >50%, nieco niższe u pacjentów z grupy UPN 40-50%, a najniższe w grupie z UPN <40%. Interesującym jest fakt, że różnice średnich stężeń między próbkami pacjentów z grupy >50% i 40-50% są mniejsze niż między każdą z nich a grupą <40%. Wydaje się, że zależność ta wynika z faktu, iż stężenie RBP w moczu zależy od filtracji kłębuszkowej jak i wchłaniania zwrotnego w cewkach. Ponieważ w wodonerczowo zmienionej nerce najpierw ulega uszkodzeniu funkcja cewek dystalnych i proksymalnych, a dopiero w bardziej zaawansowanym uszkodzeniu, funkcja filtracyjna (51), można sądzić, że stężenia tego markera odzwierciedlają kolejne stopnie uszkadzania nerki. We wszystkich grupach stężenie średnie RBP jest zdecydowanie wyższe niż w grupie kontrolnej, co wynika z uszkodzenia mechanizmu zwrotnej absorpcji RBP w cewkach i potwierdza niezbicie, że nadciśnienie w wodonerczu uszkadza układ zbiorczy. Mniej nasilone różnice w obrębie grup w badaniach wyjściowych wskazują jednak na stan drugiego z mechanizmów czyli filtrację kłębuszkową. Lisowska-Myjak wykazała, że nawet nieznaczne uszkodzenie cewek prowadzi do zwiększenia stężenia RBP w moczu (51). Średni poziom RBP w grupie >50% jest wyższy niż w 40-50%, prawdopodobnie dlatego, iż proces hiperfunkcji powoduje przedostawanie się większych ilości RBP do układu zbiorczego przy dysfunkcji zwrotnego wchłaniania, z kolei w grupie <40%, gdy filtracja kłębuszkowa spada w wyniku uszkodzenia nerki, poziomy RBP przefiltrowanego do moczu spadają. Dodatnia korelacja pomiędzy wartościami RBP i UPN jest statystycznie istotna (RBP P pg/mg K współczynnik korelacji 0,36, p=0,0450).

Podobne zależności od stopnia uszkodzenia widać w odniesieniu do stopnia wg Elder, pomimo że różnice te nie są statystycznie istotne. Co ciekawe najwyższe stężenia obserwujemy w grupie I wg Elder a najniższe w III grupie wg Elder. Ponieważ skala Wg Elder oddaje st uszkodzenia kłębuszków wydaje się zrozumiałym rozkład stężeń w obrębie

poszczególnych grup. Co ciekawe w grupie I wg Elder stężenia są bardo wysokie. Świadczy to najpewniej o obecności uszkodzenia zwrotnego mechanizmu wchłaniania RBP a tym samym o obecności istotnego wpływu nadciśnienia w układzie zbiorczym nerki na jej funkcję, choć w badaniu histopatologicznym ocenionym wg skali wg Elder nie widać jeszcze dużych uszkodzeń kłębuszków i włóknienia śródmiąższu.

Analizując średnie stężenia RBP w odniesieniu do badań kontrolnych można stwierdzić że przedstawione wyżej zależności również utrzymują się. Wyniki I i II kontroli odpowiadają raczej trendowi opisanemu wyżej. Na podstawie opracowanych wyników wyznaczono punkt odcięcia dla RBP ng/ml na poziomie 16,29 z 90,3% czułością i 66,7% swoistością, a dla RBP ng/mgK na poziomie 21,51 z 96,8% czułością i 40% swoistością.

L-FABP

Poziomy L-FABP w moczu z miedniczki i z pęcherza w momencie zabiegu u pacjentów były istotnie wyższe (p=0,0001) od poziomów w grupie kontrolnej (15,56 ng/ml vs 0,17 ng/ml; 215,8 mcg/g krea vs 0,59 mcg/g krea oraz 4,64 ng/ml vs 0,17 ng/ml; 22,04 mcg/mg krea vs 0,59 mcg/gkrea). Poziomy markera, zarówno w miedniczce jak i pęcherzu, różniły się istotnie, przy czym średni poziom czynnika w próbkach z pęcherza grupy badanej był od 91 do 365 razy wyższy niż grupy kontrolnej. Poziom średni L-FABP w miedniczce był od 3,5 do 9,6 razy wyższy niż w pęcherzu. Spadki średnich stężeń L-FABP w kolejnych próbkach miały charakter stopniowy.

Różnice pomiędzy stężeniami w obrębie grup wiekowych są wyraźne, choć nieistotne statystycznie, w największym stopniu w próbkach z miedniczki. Wyższe średnie stężenia L-FABP w moczu obserwowano w młodszej grupie wiekowej (22,158 ng/ml vs. 7,507 ng/ml; 359,08 mcg/mgK vs. 41,842 mcg/mgK). Ponieważ L-FABP pełni rolę protekcyjną w nerce w trakcie stresu oksydacyjnego, jego poziom koreluje z nasileniem zmian w nerce (49, 57, 86, 175). Yokoyama et al przedstawili w swojej pracy obecność korelacji stężenia L-FABP z progresją przewlekłej choroby nerek, co czyni ten marker przydatnym w ocenie stanu nerki zmienionej wodonerczowo (49). Analizując średnie poziomy L-FABP w odniesieniu do wyników badań wyjściowych widać pewne trendy analogiczne do poprzednio omawianych markerów. W obrębie grup SFU wyższe średnie stężenia obserwowano wśród pacjentów z grupy SFU IV przy czym w próbce z miedniczki średni poziom L-FABP był od 2 do 18 razy wyższy niż w grupie SFU III. Różnice między

średnimi stężeniami próbek z pęcherza nie były znaczące, jedynie 1,5 razy wyższe w grupie młodszej niż starszej.

W odniesieniu do wyników wyjściowego badania scyntygraficznego można zauważyć, że zdecydowanie najwyższy średni poziom L-FABP obserwowano w próbkach pacjentów z grupy UPN <40%. Kamijo-Ikemori et al wykazała, że poziomy L-FABP wzrastają wraz z zaburzeniem funkcji nerki. Należy przez to rozumieć zarówno spadek UPN jak i jego patologiczny wzrost wywołany hiperfunkcją. Ma to swoje odzwierciedlenie w wynikach badań. Należy zauważyć, że w grupie UPN>50% obserwowano wyższe średnie poziomy L-FABP niż w grupie z UPN 40-50%, szczególnie w próbkach kontrolnych, choć były ro różnice nieistotne statystycznie. Stężenia L-FABP zachowują się podobnie jak RBP i NGAL, co przemawia za faktem, iż pacjenci z hiperfunkcją to grupa dotknięta istotnymi zaburzeniami funkcjonalnymi i strukturalnymi.

Analizując wyniki badania histopatologicznego najwyższe średnie stężenia L-FABP w próbce z pęcherza obserwowane są w zasadzie w obrębie grupy Elder III i były one istotnie wyższe (p=0,0296 i 0,0120) niż w pozostałych grupach, choć średnie poziomy w próbkach z miedniczki w tej grupie nie były najwyższe. Kamijo et al wykazała związek pomiędzy poziomem L-FABP i nasileniem zmian w badaniu histopatologicznym bioptatów z nerki. Uwzględniając wartości badań kontrolnych, przeanalizowano średnie wartości L-FABP. Średnie stężenia, które zaobserwowano w grupie SFU IV były zdecydowanie wyższe niż poziomy pozostałych grup, choć różnice te były nieistotne statystycznie. Co zaskakujące, najniższe średnie poziomy uzyskała grupa SFU III, jednak były one jedynie nieznacznie niższe niż grupy SFU II, a różnica ta nie była istotna statystycznie. Analizując średnie poziomy L-FABP w odniesieniu do kontrolnego UPN, widać wyraźną ujemną korelację z wartością UPN w I i II badaniu kontrolnym. Wraz ze wzrostem wartości UPN w badaniu kontrolnym I malały wartości L-FABP (L-FABP P pg/ml: współczynnik korelacji -0,48, p=0,0065, L-FABP P pg/mg K: współczynnik korelacji -0,43, p=0,0164).Wraz ze wzrostem wartości UPN w badaniu kontrolnym II malały wartości L-FABP (L-FABP P pg/ml : współczynnik korelacji -0,43, p=0,0171, L-FABP P pg/mg K: współczynnik korelacji –0,43, p=0,0145,). Najwyższe średnie stężenia obserwowano w grupie UPN<40%, a najniższe w grupie UPN >50%, ale różnice te nie są statystycznie istotne. W badaniu zaobserwowano również dodatnią korelację stężenia L-FABP z poziomem kreatyniny w moczu, którą Yokoyama et al również wykazał w swoim badaniu (49). L-FABP wydaje się interesującym markerem, gdyż jako do pewnego stopnia koreluje z wartościami UPN i zmianami w badaniu histopatologicznymi. Na podstawie opracowanych

wyników wyznaczono punkt odcięcia dla FABP pg/ml na poziomie 0,01 z 90,3% czułością i 93,3% swoistością, a dla FABP pg/mg krea na poziomie 0,17 z 90,3% czułością i 93,3% swoistością.

Na podstawie powyższych danych, można z całą pewnością stwierdzić, iż TGFbeta1, NGAL, L-FABP i RBP są interesującym uzupełnieniem standardowo stosowanych badań w diagnostyce WW. Z uwagi na swoją wysoką czułość i specyficzność, a także z powodu możliwości nieinwazyjnego pomiaru ich stężeń w próbce moczu, w/w markery zasługują na uwagę, dalsze badania oceniające i wyznaczenie uniwersalnych zakresów diagnostycznych ich poziomów.

VI WNIOSKI

1.Odległe wyniki leczenia operacyjnego dzieci z WW oceniane z wykorzystaniem klasycznych badań obrazowych i czynnościowych oraz markerów biochemicznych procesu uszkadzania nerki (TGFbeta1, NGAL, L-FABP i RBP), zarówno w grupie retrospektywnej jak i prospektywnej uznano za dobre i zbliżone do osiąganych przez innych autorów. Nie stwierdzono zależności między wynikami leczenia, a wiekiem w momencie operacji.

2. Metody standardowo stosowane w kwalifikacji do leczenia chirurgicznego i monitorowaniu przebiegu pooperacyjnego nie są dostatecznie wiarygodne, aby jedynie w oparciu o nie, bezpiecznie i z całą pewnością, przeprowadzać proces kwalifikacyjny oraz kontrolować okres pooperacyjny, bez ryzyka utraty funkcji nerki. Klasyczne metody diagnostyczne w połączeniu z tradycyjnymi algorytmami postępowania, z uwagi na swą niedostateczną czułość, niosą ze sobą ryzyko trwałego pogorszenia funkcji nerki niemałego odsetka pacjentów z WW.

3. Pomiar markerów biochemicznych (TGFbeta1, NGAL, L-FABP i RBP) w próbkach moczu z pęcherza pacjentów z WW wydaje się doskonałym uzupełnieniem klasycznych metod diagnostycznych, pozwalając na potwierdzenie obecności procesu patologicznego w przypadkach, w których standardowa diagnostyka nie daje jasnej odpowiedzi co do obecności istotnej obturacji. Również w okresie pooperacyjnym, markery biochemiczne wydają się być użyteczne, pozwalając wykryć niepowodzenie na wczesnym etapie. Aby ta metoda mogła stać się standardem diagnostycznym WW, niezbędne są jednak dalsze badania na dużych populacjach.

VIII STRESZCZENIE

Wodonercze wrodzone jest stanem zaburzonego odpływu moczu z górnych dróg moczowych, który prowadzi do postępującego i nieodwracalnego uszkodzenia miąższu nerki z utratą jej funkcji i manifestującego się pogorszeniem jej rozwoju funkcjonalnego. To jedna z najczęstszych wad układu moczowego i najczęściej obserwowana nieprawidłowość w ultrasonografii płodu. W rzeczywistości WW to bardzo szerokie spektrum nieprawidłowości, od przypadków nie wymagających interwencji chirurgicznej do postaci, w których nawet błyskawiczne leczenie chirurgiczne nie jest w stanie przywrócić funkcji nerki. Pomimo ogromnego postępu, który dokonał się w 3 ostatnich dekadach w prenatalnej i postnatalnej diagnostyce wad zaporowych układu moczowego, problem właściwego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego i optymalizacji wskazań do interwencji chirurgicznej jest wciąż przyczyną licznych dyskusji i kontrowersji. Wynika to z braku narzędzia diagnostycznego, które jednoznacznie i dostatecznie wcześnie wykrywałoby obecność istotnego zwężenia oraz z niedoskonałości aktualnie stosowanych metod diagnostycznych. Włóknienie nerki jako następstwo uruchomienia kaskady zapalnej wywołanej nadciśnieniem w układzie kielichowo-miedniczkowym jest procesem przewlekłym i postępującym, a od pewnego momentu nieodwracalnym. Wydaje się, że kwalifikacja do leczenia operacyjnego zanim badania czynnościowe wykażą pogorszenie funkcji nerki powinna być kluczowym elementem procesu diagnostyczno terapeutycznego. W ostatnim czasie pojawiają się w literaturze coraz liczniejsze doniesienia dotyczące korelacji poziomów określonych substancji biochemicznych występujących w moczu z procesami patofizjologicznymi w wodonerczowo zmienionej nerce. Pozwalają one potwierdzić obecność istotnego zwężenia powodującego uszkodzenie miąższu nerki.

Celem pracy jest odległa ocena wyników leczenia WW oraz przydatności podstawowych badań pracownianych i markerów biochemicznych dla optymalizacji terminu interwencji chirurgicznej.

Materiał obejmuje pacjentów operowanych techniką Hynesa-Andresona w Klinice Chirurgii i Urologii Dzieci i Młodzieży GUMed z powodu WW. Pacjenci tworzą dwie grupy : retrospektywną i prospektywną. Grupa retrospektywna złożona z 60 pacjentów w wieku od 1 do 111 miesiąca życia, operowanych w latach 1997 – 2008, oceniona została pod kątem wyników ultrasonografii i renoscyntygrafii przed- i pooperacyjnej. Grupa prospektywna objęła 31 pacjentów w wieku od 4 do 50 miesięcy operowanych w latach 2010 – 2013. W

grupie tej oceniono wyniki badania ultrasonograficznego, renoscyntygraficznego, histopatologicznego oraz poziomy markerów biochemicznych z moczu (TGFbeta1, NGAL, L-FABP, RBP) . W grupie retrospektywnej obserwowano poprawę stopnia wodonercza wg SFU u 55% a stabilizację u 45% pacjentów oraz poprawę poszczególnych parametrów ultrasonograficznych. W całościowej ocenie badania renoscyntygraficznego stwierdzono istotny statystycznie spadek wartości UPN w badaniu kontrolnym (p=0,0023), przy czym w okresie 2005 – 2008 nie był on istotny statystycznie. Z kolei czas połowicznego oczyszczania T1/2 istotnie (p=0,0001) uległ skróceniu po operacji u 96,8% pacjentów a u 80% wyniósł po zabiegu 10 min lub mniej.
W grupie prospektywnej poprawę stopnia wodonercza wg SFU stwierdzono u 58% pacjentów, a u pozostałych obserwowano stabilizację. Również w tej grupie obserwowano normalizację poszczególnych parametrów ultrasonograficznych. W badaniu renoscyntygraficznym spadek wartości UPN w badaniu kontrolnym po okresie 2 lat nie był istotny statystycznie (p=0,1254), natomiast skrócenie czasu oczyszczania T1/2 było istotne (p=0,0001). W badaniu histopatologicznym nasilenie zmian w nerkach było umiarkowane, jednak jedynie w 3 przypadkach wynik był prawidłowy. Ocena poziomu markerów biochemicznych w moczu wykazała istotnie wyższe ich poziomy wyjściowe w moczu grupy badanej w porównaniu do grupy kontrolnej, jak również istotny statystycznie spadek tych poziomów po 2 latach obserwacji. Poziomy kontrolne markerów zbliżone były do wartości grupy kontrolnej choć, z wyjątkiem RBP, różnice między nimi były nadal istotne statystycznie. Stwierdzono również, z kilkoma wyjątkami, brak istotnej korelacji pomiędzy stężeniami markerów w moczu, a poszczególnymi parametrami badań standardowych oraz badania histopatologicznego. Wiek w momencie operacji nie jest, w ocenie całościowej, czynnikiem mającym istotny wpływ na wynik leczenia zarówno w ocenie ultrasonograficznej i scyntygraficznej, jak i w analizie stężeń markerów biochemicznych w moczu. W pojedynczych parametrach, istotnie lepsze wyniki osiągają dzieci operowane w starszym wieku. Obydwa spostrzeżenia mogą wynikać z faktu, iż pacjenci operowani wcześniej, prezentują bardziej nasilone cechy wodonercza jednak nie było istotnych statystycznie różnic pomiędzy parametrami wyjściowymi poszczególnych badań w obrębie grup wiekowych. Standardowe narzędzia diagnostyczne wykorzystywane do diagnostyki i monitorowania wydają się przydatne pomimo swej małej czułości i adekwatności. Jeśli wyniki uzyskiwane za ich pomocą będą interpretowane całościowo i w oparciu o analizę patofizjologii procesu, powinny tworzyć element podstawowego panelu badań w WW. Pomiary poziomów markerów biochemicznych w moczu (TGFbeta1, NGAL, L-FABP, RBP) wydają się niezbędnym dopełnieniem podstawowej diagnostyki WW. Pozwalając na

znacznie precyzyjniejszą ocenę stanu nerki, pozwolą na zmniejszenie odsetka dzieci ze spadkiem funkcji nerek w wyniku zbyt długiego procesu obserwacji. Metoda diagnostyczna z użyciem markerów biochemicznych, choć bardzo obiecująca, wymaga jednak dalszych badań i wyznaczenia standardów.

Abstract

Congenital hydronephrosis is a state of impaired urinary outflow from the upper urinary tract, which leads to progressive and irreversible damage to the renal parenchyma with loss of function and manifested deterioration of functional development. This is one of the most common defects of the urinary tract and the most frequently observed abnormality in fetal ultrasonography. In fact, HN is a very wide spectrum of irregularities, from cases that do not require surgical intervention to forms in which even rapid surgical treatment is unable to restore kidney function. Despite the enormous progress that has been made in the last 3 decades in prenatal and postnatal diagnosis of urinary tract obstruction, the problem of proper diagnostic and therapeutic procedures and the optimization of indications for surgical intervention is still the cause of numerous discussions and controversies. This is due to the lack of a diagnostic tool that would clearly and sufficiently detect the presence of significant stenosis and also due to the imperfection of currently used diagnostic methods. Kidney fibrosis as a consequence of the inflammatory cascade induced by hypertension in the pelvo-caliceal system is a chronic and progressive process, and from some point irreversible. Therefore it seems that qualification for surgery before functional examinations show deterioration of kidney function, should be a key element of the diagnostic and therapeutic process. Recently, more and more numerous reports have appeared in the literature regarding the correlation of levels of specific biochemical substances present in the urine with pathophysiological processes in the hydronephrotic kidney. They allow to confirm the presence of significant stenosis causing damage to the kidney parenchyma.

The aim of this research is a remote evaluation of the results of HN treatment and the usefulness of basic laboratory tests and biochemical markers to optimize the term of surgical intervention.

The material includes patients operated by the Hynes-Anderson technique at the Department of Surgery and Urology for Children and Adolescents of Medical University of Gdansk due to congenital hydronephrosis. The study group consisted of two subgroups: retrospective and prospective. A retrospective group of 60 patients from 1 to 111 months of age, operated between 1997 and 2008, was evaluated in terms of ultrasound and radioisotope renography in pre- and postoperative examination. The prospective group included 31 patients aged 4 to 50 months operated between 2010 and 2013. In this group, the results of ultrasound, radioisotope renography, histopathological examination and levels of urine biochemical markers were assessed (TGFbeta1, NGAL, L-FABP, RBP). In

the retrospective group, an improvement in the degree of hydronephrosis according to SFU was observed in 55% and stabilization in 45% of patients and improvement of individual ultrasound parameters. In the overall evaluation of the radioisotope renography study, a statistically significant decrease in the UPN value was found in the control study ($p = 0.0023$), while in the period 2005-2008 it was not statistically significant. In turn, the half-time clearance was significantly ($p = 0.0001$) shortened after surgery in 96.8% of patients and in 80% was equal or less than 10 minutes.

In the prospective group, improvement of the hydronephrosis according to SFU was found in 58% of patients, while in the remaining groups stabilization was observed. Also in this group normalization of individual ultrasound parameters was observed. In the radioisotope renography study, the decrease in UPN in the follow-up study after 2 years was not statistically significant ($p = 0.1254$), while the reduction in half-time clearance was significant ($p = 0.0001$). In the histopathological examination, the severity of changes in the samples was moderate, however only in 3 cases the result was normal. The assessment of the level of biochemical markers in the urine showed significantly higher baseline levels in the urine of the examined group in comparison to the control group as well as a statistically significant decrease in these levels after 2 years of observation. The control levels of the markers were similar to those of the control group, although, except for RBP, the differences between them were still statistically significant. There weren't, with a few exceptions, any significant correlation between urinary marker concentrations and individual parameters of ultrasound and radioisotope renography and histopathological examinations. The age at the time of surgery is not a factor that has a significant impact on the outcome of treatment both in ultrasound and radioisotope renography, and in the analysis of the concentration of biochemical markers in the urine. In single parameters, significantly better results are achieved by children operated on in older age. Both observations may be due to the fact that patients operated in younger age present more severe hydronephrosis features, however, there were no statistically significant differences between the baseline parameters of individual studies within the age groups. Standard diagnostic tools used for diagnosis and monitoring seem to be useful despite their low sensitivity and adequacy. Standard diagnostic tools used for diagnosis and monitoring seem to be useful despite their low sensitivity and adequacy. If the results obtained with ultrasonography and radioisotope renography will be interpreted as a whole and based on the analysis of the pathophysiology of the process, they should form an element of the basic research panel in HN. Measurements of the levels of biochemical markers in the urine (TGFbeta1, NGAL, L-FABP, RBP) seem to be a necessary complement to basic HN

diagnosis. Allowing a much more accurate assessment of the kidney's condition, they will reduce the percentage of children with a decrease in renal function as a result of prolonging observation process. The diagnostic method with the use of biochemical markers, although very promising, requires further research and standard setting.

VII PIŚMIENNICTWO

1. Koff SA. Problematic ureteropelvic junction obstruction. J Urol 1987: 138: 390.

2. Peters CA. Urinary tract obstruction in children. J Urol 1995; 154; 1874-84.

3. Ek S, Lidefeldt KJ, Varricio L. Fetal hydronephrosis; prevalence, natural history and postnatal consequences in an unselected population. Acta Obstet Gynecol Scand. 2007;86(12):1463-6.

4. Ismaili K, Hall M, Avni FE. Management of isolated fetal dilatations of the kidney pelvis. Rev Med Brux. 2003 Feb;24(1):29-34.

5. Ismaili K, Hall M, Donner C, Thomas D, Vermeylen D, Avni FE. Results of systematic screening for minor degrees of fetal renal pelvis dilatation in an unselected population. Am J Obstet Gynecol 2003; 188:242-6.

6. Garne E, Loane M, Wellesley D, Barisic I; Eurocat Working Group. Congenital hydronephrosis: prenatal diagnosis and epidemiology in Europe. J Pediatr Urol 2009 Feb;5(1):47-52.

7. Shokeir AA, Nijman RJM. Antenatal hydronephrosis: changing concepts in diagnosis and subsequent management. BJU Int 2000; 85; 987-994

8. Dillon HK. Prenatally diagnosed hydronephrosis: the Great Ormond Street Experience. BJU. 1998;81(Suppl 2): 39-44.

9. Lim DJ, Park JY, Kim JH, Paick SH, Oh SJ, Choi H. Clinical characteristics and outcome of hydronephrosis detected by prenatal ultrasonography. J Korean Med Sci. 2003 Dec; 18(6); 859-62

10. Mandell J, Blyth BR, Peters CA et al. Structural genitourinary defects detected in utero. Radiology 1991; 178:193-6

11. Homsy YL, Saad F, Laberge I, et al. Transitional hydronephrosis of the newborn and infant. J Urol 1990; 144: 579-83

12. Tkaczyk M, Samolewicz E, Kaczmarek P, Czarniak P, Grupa Robocza Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej. Nefrol Dial Pol 2010; 14, 127-133

13. Becherucci F, Roperto RM, Materassi M, Romagnani P. Chronic kidney disease in children. Clin Kidney J; 2016 AUG; 9(4): 583-591

14. Capone VP, Morell W, Taroni F, Montini G. Genetics of Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract: The Current State of Play. Int J Mol Sci 2017; 18;796

15. Seikaly MG, Ho PL, Emmett L, Fine RN, Tejani A. Chronic renal insufficiency in children: the 2001 Annual Report of the NAPRTCS. Pediatr Nephrol. 2003 Aug;18(8):796-804

16. Senol C, Onaran M, Gurocak S, Gonul II, Tan MO. Changes in Cajal cell density in ureteropelvic junction obstruction in children. J Pediatr Urol. 2016 Apr;12(2):89

17. Mouriquand PDE, Whitten M, Pracros JP. Patophysiology, diagnosis and management of prenatal upper tract dilatation. Prenat Diagn; 2001; 21:942-951

18. Rosen S, Peters CA, Chevalier RL, Huang WY. The Kidney in Congenital Ureteropelvic Junction Obstruction: Freom Normal to Nephrectomy. J Urol; 2008 Apr; 179: 1257-1263.

19. Blyth B, Snyder HM, Duckett JW. Antenatal diagnosis and subsequent management of hydronephrosis. J Urol 1993: 149: 693-8.

20. Koff S, Campbell K. The nonoperative management of unilateral neonatal hydronephrosis: natural history of poorly functioning kidneys. J Urol; 1994 Aug; 152(2):593-595.

21. Onen A. Treatment and outcome of prenatally detected newborn hydronephrosis. J Ped Urol; 2007; 3:469-476.

22. Ulman I, Jayanthi VR, Koff SA. The long-term followup of newborns with severe unilateral hydronephrosis initially treated nonoperatively.
J Urol. 2000 Sep;164(3 Pt 2):1101-5.

23. Ransley PG, Dhillon HK, Gordon I, Duffy PG, Dillon MJ, Barratt TM. The postnatal management of hydronephrosis diagnosed by prenatal ultrasound. J Urol. 1990 Aug;144(2 Pt 2):584-7; discussion 593-4.

24. McAleer IM, Kaplan GW. Renal function before and after pyeloplasty: does it improve? J Urol. 1999 Sep;162(3 Pt 2):1041-4.

25. Babu R, Rathish VR, Sai V. Functional outcomes of early versus delayed pyeloplasty in prenatally diagnosed pelvi-ureteric junction obstruction. J Pediatr Urol. 2015 Apr;11(2):63.e1-5

26. Cornford PA, Rickwood AM. Functional results of pyeloplasty in patients with antenatally diagnosed pelvi-ureteric junction obstruction. Br J Urol. 1998 Jan;81(1):152-5.

27. Subramaniam R, Kouriefs C, Dickson AP. Antenatally detected pelvi-ureteric junction obstruction: concerns about conservative management. BJU Int. 1999 Aug;84(3):335-8.

28. Josephson S. Antenatally detected, unilateral dilatation of the renal pelvis: critical reviev.2. Postnatal non-operative treatment – long-term hazards, urgent research. Scand J Urol Nephrol 36: 251-259, 2002

29. Thorup J, Jokela R, Cortes D, Nielsen OH.The results of 15 years of consistent strategy in treating antenatally suspected pelvi-ureteric junction obstruction. BJU Int. 2003 Jun;91(9):850-2.

30. Poulakis V, Witzsch U, Schultheiss D, Rathert P, Becht E. Die Geschichte der operativen Behandlung der Hernleiterabgangs-stenose (Pyeloplastik). Der Urologe. Ausgabe A 2004 Dec; Vol 43(12); 1544-1559.

31. O'Reilly, Brooman PJC, Mak S, Jones M, Pickup C, Atkinson C, Pollard AJ. The long-term results of Anderson-Hynes pyeloplasty. BJU Int Apr 2001 87(4):287-9

32. Tan HL. Laparoscopic Anderson-Hynes dismembered pyeloplasty in children. J Urol 1999 Sep 162(3);1045-1047

33. Ener K, Altınova S, Canda AE, Muhammet, Özcan MF, Asil E, Ürer E, Atmaca AF, and Akbulut Z. Outcomes of robot-assisted laparoscopic transperitoneal pyeloplasty procedures: a series of 18 patients. Turk J Urol. 2014 Dec; 40(4): 193–198.

34. Moreno-Sierra J, Castillon-Vela I, Ortiz-Oshiro E, Galante-Romo I, Fernandez-Perez C, Senovilla-Perez JL, Casado-Varela J, Garde-Garcia H, Chavez-Roa C, Vera-Gonzalez V. Robotic Anderson-Hynes dismembered pyeloplasty: initial experience. Int J Med Robot. 2013 Jun;9(2):127-33.

35. Murer L, Benetti E, Centi S, Della Vella M, Artifoni L, Capizzi A, Zucchetta P, Del Prete D, Carasi C, Montini G, Rigamonti W, Zaccello G. Clinical and molecular markers of chronic interstitial nephropathy in congenital unilateral ureteropelvic junction obstruction. J Urol. 2006 Dec;176(6 Pt 1):2668-73; discussion 2673.

36. Tripp BM, Homsy YL. Neonatal hydronephrosis--the controversy and the management. Pediatr Nephrol. 1995 Aug;9(4):503-9.

37. Eskild-Jensen A, Gordon I, Piepsz A, Frøkiaer J. Congenital unilateral hydronephrosis: a review of the impact of diuretic renography on clinical treatment. J Urol. 2005 May;173(5):1471-6.

38. Caldamone AA, Palmer JS, Moriquand P et al. Ureteropelvic junction obstruction: contemporary approaches to several case scenarios. Dialogues Pediatr Urol 31:1-7

39. Piepsz A, Gordon I, Brock J III, Koff S. Round table on the management of renal pelvic dilatation in children. J Pediatr Urol. 2009 Dec;5(6):437-44.

40. Palmer LS, Maizels M, Cartwright PC, Fernbach SK, Conway JJ. Surgery versus observation for managing obstructive grade 3-4 unilateral hydronephrosis: a report from the Society for Fetal Urology. J Urol 1998; 159: 222-8

41. Ben-Meir et al. The prognostic value of relative renal function greater than 51% in the pelvi-ureteric junction obstructed kidney on 99m technetium mercaptoacetyltriglycine study. J Pediatr Urol. 2007; 3: 184-188

42. Castagnetti M, Novara G, Beniamin F, Vezzú B, Rigamonti W, Artibani W. Scintigraphic renal function after unilateral pyeloplasty in children: a systematic review. BJU Int. 2008 Sep;102(7):862-8.

43. Chertin B, Rolle U, Farkas A, Puri P. Does delaying pyeloplasty affect renal function in children with a prenatal diagnosis of pelvi-ureteric junction obstruction? BJU International (2002),90,72–75

44. Peters CA and Chevalier, R. (2015). Congenital urinary obstruction: Pathophysiology and clinical Evaluation. In: W. MacDougal, A. Wein, L. Kavoussi, A. Partin and C. Peters, ed., *Urology*, 11th ed. Elsevier, pp.3028-3047.

45. Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Obama A, Hiroi J, Miura H, Watanabe M, Kumai T, Ohtani-Kaneko R, Hirata K, Kimura K. Liver-type fatty acid-binding protein attenuates renal injury induced by unilateral ureteral obstruction. Am J Pathol. 2006 Oct;169(4):1107-17.

46. Negishi K, Noiri E, Doi K, Maeda-Mamiya R, Sugaya T, Portilla D, Fujita T.Monitoring of urinary L-type fatty acid-binding protein predicts histological severity of acute kidney injury. Am J Pathol. 2009 Apr;174(4):1154-9

47. Oka A, Tanji N, Toshino A, Miyauchi Y, Yokoyama M.Expression of growth factors after the release of ureteral obstruction in the rat kidney. Int J Urol. 1999 Dec;6(12):607-15.

48. Kamijo A, Sugaya T, Hikawa A, Okada M, Okumura F, Yamanouchi M, Honda A, Okabe M, Fujino T, Hirata Y, Omata M, Kaneko R, Fujii H, Fukamizu A, Kimura K. Urinary excretion of fatty acid-binding protein reflects stress overload on the proximal tubules. Am J Pathol. 2004 Oct;165(4):1243-55.

49. Yokoyama T, Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Hoshino S, Yasuda T, Kimura K.Urinary excretion of liver type fatty acid binding protein accurately reflects the degree of tubulointerstitial damage. Am J Pathol. 2009 Jun;174(6):2096-106.

50. Decramer S, Bascands JL, Schanstra JP. Non-invasive markers of ureteropelvic junction obstruction. World J Urol. 2007 Oct;25(5):457-65.

51. Lisowska-Myjak B. Serum and urinary biomarkers of acute kidney injury. Blood Purif. 2010;29(4):357-65.

52. Özel SK, Emir H, Dervişoğlu S, Akpolat N, Şenel B, Kazez A, Söylet Y, Çetin G, Danişmend N, Büyükünal SN. The roles of extracellular matrix proteins, apoptosis and c-kit positive cells in the pathogenesis of ureteropelvic junction obstruction. J Pediatr Urol. 2010 Apr;6(2):125-9.

53. Sager C, Lopez JC, Duran V, Burek C, Perazzo E. Transforming growth factor-β1 in congenital ureteropelvic junction obstruction: diagnosis and follow-up. Int. Braz J Urol. 2009, vol.35 (3): 315-325

54. Palmer LS, Maizels M, Kaplan WE, Firlit CF, Cheng EY. Urine levels of transforming growth factor-beta 1 in children with ureteropelvic junction obstruction. Urology. 1997 Nov;50(5):769-73.

55. El-Sherbiny MT, Mousa OM, Shokeir AA, Ghoneim MA.Role of urinary transforming growth factor-beta1 concentration in the diagnosis of upper urinary

tract obstruction in children. J Urol. 2002 Oct;168(4 Pt 2):1798-800.

56. Wasilewska A, Taranta-Janusz K, Dębek W, Zoch-Zwierz W, Kuroczycka-Saniutycz E. KIM-1 and NGAL: new markers of obstructive nephropathy. Pediatr Nephrol. 2011 Apr;26(4):579-86.

57. Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Matsui K, Yokoyama T, Kimura K. Roles of human liver type fatty acid binding protein in kidney disease clarified using hL-FABP chromosomal transgenic mice. Nephrology (Carlton). 2011 Aug;16(6):539-44.

58. Lucarelli G, Mancini V, Galleggiante V, Rutigliano M, Vavallo A, Battaglia M, Ditonno P. Emerging urinary markers of renal injury in obstructive nephropathy. Biomed Res Int. 2014;2014:303298.

59. Geva P1, Spitzer A. Special considerations for the evaluation of renal function in the pediatric patient. Curr Opin Nephrol Hypertens. 1995 Nov;4(6):525-30.

60. Schmidt-Ott KM. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury--where do we stand today? Nephrol Dial Transplant. 2011 Mar;26(3):762-4.

61. Wiener JS, Emmert GK, Mesrobian HG, Whitehurst AW, Smith LR, King LR. Are modern imaging techniques over diagnosing ureteropelvic junction obstruction? J Urol. 1995 Aug;154(2 Pt 2):659-61.

62. Cathy Mendelsohn. Functional obstruction: the renal pelvis rules. J Clin Invest. 2004 Apr 1; 113(7): 957–959

63. Maizels M, Wang E, Sabbagha RE, Dinsmoor M, Seshadri R, Ginsberg N, Gauthier D, Abramowicz J. Late second trimester assessment of pyelectasis (SERP) to predict pediatric urological outcome is improved by checking additional features. J Matern Fetal Neonatal Med. 2006 May;19(5):295-303.

64. Fernbach SK, Maizels M, Conway JJ. Ultrasound grading of hydronephrosis: introduction to the system used by the Society for Fetal Urology. Pediatr Radiol. 1993;23(6):478-80.

65. Shapiro SR, Wahl EF, Silberstein MJ, Steinhardt G. Hydronephrosis index: a new method to track patients with hydronephrosis quantitatively. Urology. 2008 Sep;72(3):536-8

66. Leung VY, Chu WC, Metreweli C. Hydronephrosis index: a better physiological reference in antenatal ultrasound for assessment of fetal hydronephrosis. J Pediatr. 2009 Jan;154(1):116-20.

67. Venkatesan K, Green J, Shapiro SR, Steinhardt GF. Correlation of hydronephrosis index to society of fetal urology hydronephrosis scale. Adv Urol. 2009:960490.

68. Cost GA, Merguerian PA, Cheerasarn SP, Shortliffe LM. Sonographic renal parenchymal and pelvicaliceal areas: new quantitative parameters for renal sonographic followup. J Urol. 1996 Aug;156(2 Pt 2):725-9.

69. Platt JF , Rubin JM, Ellis JH, DiPietro MA. Duplex Doppler US of the kidney: differentiation of obstructive from nonobstructive dilatation. Radiology. 1989 May;171(2):515-7.

70. Patti G, Menghini ML, Todini AR, Marrocco G, Calisti A. The role of the renal resistive index ratio in diagnosing obstruction and in the follow-up of children with unilateral hydronephrosis. BJU Int. 2000 Feb;85(3):308-12.

71. Bude RO, DiPietro MA, Platt JF, Rubin JM, Miesowicz S, Lundquist C. Age dependency of the renal resistive index in healthy children.Radiology. 1992 Aug;184(2):469-73.

72. Shokeir AA, Provoost AP, el-Azab M, Dawaba M, Nijman RJ. Renal Doppler ultrasound in children with normal upper urinary tracts: effect of fasting, hydration with normal saline, and furosemide administration. Urology. 1996 May;47(5):740-4.

73. Shokeir AA, El-Sherbiny MT, Gad HM, Dawaba M, Hafez AT, Taha MA, Saida M, Ghaly AM. Postnatal unilateral pelviureteral junction obstruction: impact of pyeloplasty and conservative management on renal function. Urology. 2005 May;65(5):980-5;

74. Eskild-Jensen A, Gordon I, Piepsz A, Frøkiaer J. Interpretation of the renogram: problems and pitfalls in hydronephrosis in children. BJU Int. 2004 Oct;94(6):887-92.

75. Ismaili K, Piepsz A. The antenatally detected pelvi-ureteric junction stenosis: advances in renography and strategy of management. Pediatr Radiol. 2013 Apr;43(4):428-35

76. Brookes JA, Gordon I. Estimation of differential renal function in children with a prenatal diagnosis of unilateral pelvic dilatation. J Urol. 1997 Apr;157(4):1390-3.

77. Jaffe RB, Middleton AW Jr. Whitaker test: differentiation of obstructive from nonobstructive uropathy. AJR Am J Roentgenol. 1980 Jan;134(1):9-15.

78. Rodríguez LV, Spielman D, Herfkens RJ, Shortliffe LD. Magnetic resonance imaging for the evaluation of hydronephrosis, reflux and renal scarring in children. J Urol. 2001 Sep;166(3):1023-7.

79. Silverman SG, Leyendecker JR, Amis ES Jr. What is the current role of CT urography and MR urography in the evaluation of the urinary tract? Radiology. 2009 Feb;250(2):309-23.

80. Sinha A, Bagga A, Krishna A, Bajpai M, Srinivas M, Uppal R, Agarwal I. Revised guidelines on management of antenatal hydronephrosis. Indian J Nephrol. 2013 Mar-Apr; 23(2): 83–97.

81. Anderson JC, Hynes W. Retrocaval ureter: A case diagnosed preoperatively and treated succesfully by plastic operation. Br J Urol 21: 209-214

82. Gawłowska A, Niedzielski J. Analiza stężenia wybraych czynników w moczu dzieci z uropatią zaporową – doniesienie wstępne. Chirurgia Polska 2006, 8, 4,229-236.

83. Marchewka Z. Low molecular weight biomarkers in the nephrotoxicity. Adv Clin Exp Med 2006, 15, 6, 1129-1138.

84. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, Ruff SM, Zahedi K, Shao M, Bean J, Mori K, Barasch J, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. Lancet. 2005 Apr 2-8;365(9466):1231-8.

85. Frey SK, Nagl B, Henze A, Raila J, Schlosser B, Berg T, Tepel M, Zidek W, Weickert MO, Pfeiffer AF, Schweigert FJ. Isoforms of retinol binding protein 4 (RBP4) are increased in chronic diseases of the kidney but not of the liver. Lipids Health Dis. 2008 Aug 27;7:29

86. Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Matsui K, Yokoyama T, Kimura K. Roles of human liver type fatty acid binding protein in kidney disease clarified using hL-FABP chromosomal transgenic mice. Nephrology (Carlton). 2011 Aug;16(6):539-44.

87. Elder JS, Stansbrey R, Dahms BB, Selzman AA. Renal histological changes secondary to ureteropelvic junction obstruction. J Urol. 1995 Aug;154(2 Pt 2):719-22.

88. Thompson A1, Gough DC. The use of renal scintigraphy in assessing the potential for recovery in the obstructed renal tract in children. BJU Int. 2001 Jun;87(9):853-6

89. Amling CL, O'Hara SM, Wiener JS, Schaeffer CS, King LR. Renal ultrasound changes after pyeloplasty in children with ureteropelvic junction obstruction: long-term outcome in 47 renal units. J Urol. 1996 Dec;156(6):2020-4

90. Park S, Ji YH, Park KH, Han DH, Kim SK. Difference in Results of Ultrasonography and Diuretic Renograms after Pyeloplasty in Children with Unilateral Ureteropelvic Junction Obstruction. Korean J Urol. 2009 Jun;50(6):596-601.

91. Chevalier RL, Thornhill BA, Wolstenholme JT, Kim A. Unilateral ureteral obstruction in early development alters renal growth: dependence on the duration of obstruction. J Urol. 1999 Jan;161(1):309-133.

92. MacNeily AE, Maizels M, Kaplan WE, Firlit CF, Conway JJ. Does early pyeloplasty really avert loss of renal function? A retrospective review. J Urol. 1993 Aug;150(2 Pt 2):769-73

93. Mayor G, Genton N, Torrado A, Guignard JP. Renal function in obstructive nephropathy: long-term effect of reconstructive surgery. Pediatrics. 1975 Nov;56(5):740-7.

94. Chertin B, Fridmans A, Knizhnik M, Hadas-Halperin I, Hain D, Farkas A. Does early detection of ureteropelvic junction obstruction improve surgical outcome in terms of renal function? J Urol. 1999 Sep;162(3 Pt 2):1037-40

95. Capolicchio G, Leonard MP, Wong C, Jednak R, Brzezinski A, Salle JL. Prenatal diagnosis of hydronephrosis: impact on renal function and its recovery after pyeloplasty. J Urol. 1999 Sep;162(3 Pt 2):1029-32.

96. Anderson N, Clautice-Engle T, Allan R, Abbott G, Wells JE. Detection of obstructive uropathy in the fetus: predictive value of sonographic measurements of renal pelvic diameter at various gestational ages. AJR Am J Roentgenol. 1995 Mar;164(3):719-23.

97. Ouzounian JG1, Castro MA, Fresquez M, al-Sulyman OM, Kovacs BW. Prognostic significance of antenatally detected fetal pyelectasis. Ultrasound Obstet Gynecol. 1996 Jun;7(6):424-8.

98. Gruenewald SM, Cohen RC, Antico VF, Farlow DC, Cass DT. Diagnosis and treatment of antenatal uropathies. J Paediatr Child Health. 1990 Jun;26(3):142-7.

99. Grignon A, Filion R, Filiatrault D, Robitaille P, Homsy Y, Boutin H, Leblond R. Urinary tract dilatation in utero: classification and clinical applications. Radiology. 1986 Sep;160(3):645-7.

100. Simeoni U, Langer B, Escande B. Dilatation pyelique fœtale isolee. In: Guignard JP, Simeoni U, Gouyon JB, editors. Diagnostic antenatal et prise en charge postnatale des nephro-uropathies malformatives. Paris:Elsevier; 2000. p. 64–71.

101. Chitty LS, Altman DG. Charts of fetal size: kidney and renal pelvis measurements. Prenat Diagn. 2003 Nov;23(11):891-7.

102. Nguyen HT, Benson CB, Bromley B, Campbell JB, Chow J, Coleman B, Cooper C, Crino J, Darge K, Herndon CD, Odibo AO, Somers MJ, Stein DR. Multidisciplinary consensus on the classification of prenatal and postnatal urinary tract dilation (UTD classification system). J Pediatr Urol. 2014 Dec;10(6):982-98.

103. Gastoł P. (2004) Wodonercze okresu noworodkowego. W: Kaliciński P (red.) Chirurgia noworodka. s. 443. Warszawa. Invest-Druk

104. Dhillon HK. Prenatally diagnosed hydronephrosis: the Great Ormond Street experience. Br J Urol. 1998 Apr;81 Suppl 2:39-44.

105. Onen A. Treatment and outcome of prenatally detected newborn hydronephrosis. J Pediatr Urol. 2007 Dec;3(6):469-76.

106. Murphy JP, Holder TM, Ashcraft KW, Sharp RJ, Goodwin CD, Amoury RA. Ureteropelvic junction obstruction in the newborn. J Pediatr Surg. 1984 Dec;19(6):642-8

107. Arnold AJ, Rickwood AM. Natural history of pelviureteric obstruction detected by prenatal sonography. Br J Urol. 1990 Jan;65(1):91-6

108. Koff SA. "The beneficial and protective effects of hydronephrosis". APMIS Suppl. 2003;(109):7-12.

109. Chertin B, Pollack A, Koulikov D, Rabinowitz R, Hain D, Hadas-Halpren I, Farkas A. Conservative treatment of ureteropelvic junction obstruction in children with antenatal diagnosis of hydronephrosis: lessons learned after 16 years of follow-up. Eur Urol. 2006 Apr;49(4):734-8. Epub 2006 Feb 17.

110. Hafez AT, McLorie G, Bagli D, Khoury A. Analysis of trends on serial ultrasound for high grade neonatal hydronephrosis. J Urol. 2002 Oct;168(4 Pt 1):1518-21.

111. Ransley R, Manzoni GA. Extended role of DTPA scan in assessing function and UPJ obstruction in neonate. Dial Ped Urol.1985:8:6-8

112. Eskild-Jensen A, Munch Jørgensen T, Olsen LH, Djurhuus JC, Frøkiaer J. Renal function may not be restored when using decreasing differential function as the criterion for surgery in unilateral hydronephrosis. BJU Int. 2003 Nov;92(7):779-82.

113. Ismail A, Elkholy A, Zaghmout O, Alkadhi A, Elnaggar O, Khairat A, Elhassanat H, Mosleh A, Hamad B, Elzomer J, Elkaabi A. Postnatal management of antenatally diagnosed ureteropelvic junction obstruction. J Pediatr Urol. 2006 Jun;2(3):163-8.

114. Ylinen E, Ala-Houhala M, Wikström S. Outcome of patients with antenatally detected pelviureteric junction obstruction. Pediatr Nephrol. 2004 Aug;19(8):880-7.

115. Nitzsche EU, Zimmerhackl LB, Hawkins RA, Stöver B, Frankenschmidt A, Sigmund G, Choi Y, Hoh CK, Moser EA. Correlation of ultrasound and renal scintigraphy in children with unilateral hydronephrosis in primary workup. Pediatr Nephrol. 1993 Apr;7(2):138-42.

116. Konda R, Sakai K, Ota S, Abe Y, Hatakeyama T, Orikasa S. Ultrasound grade of hydronephrosis and severity of renal cortical damage on 99m technetium dimercaptosuccinic acid renal scan in infants with unilateral hydronephrosis during followup and after pyeloplasty. J Urol. 2002 May;167(5):2159-63.

117. Belarmino JM, Kogan BA. Management of neonatal hydronephrosis. Early Hum Dev. 2006 Jan;82(1):9-14.

118. Riccabona M. Assessment and management of newborn hydronephrosis. World J Urol. 2004 Jun;22(2):73-8.

119. Woodard J, Conway J. Personal communication.

120. King LR, Coughlin PW, Bloch EC, Bowie JD, Ansong K, Hanna MK. The case for immediate pyeloplasty in the neonate with ureteropelvic junction obstruction. J Urol. 1984 Oct;132(4):725-8.

121. Woodard JR. Hydronephrosis in the neonate. Urology, 42:620,1993.

122. Bernstein GT, Mandell J, Lebowitz RL, Bauer SB, Colodny AH, Retik AB. Ureteropelvic junction obstruction in the neonate. J Urol. 1988 Nov;140(5 Pt 2):1216-21.

123. Guys JM, Borella F, Monfort G. Ureteropelvic junction obstructions: prenatal diagnosis and neonatal surgery in 47 cases. J Pediatr Surg. 1988 Feb;23(2):156-8.

124. Steckler RE, McLorie GA, Jayanthi VR, Gilday DL, Ash JM, Churchill BM, Khoury AE. Contradictory supranormal differential renal function during nuclear renographic investigation of hydroureteronephrosis. J Urol. 1994 Aug;152(2 Pt 2):600-2; discussion 602-3.

125. Nguyen HT, Gluckman GR, Kogan BA. Changing the technique of background subtraction alters calculated renal function on pediatric mercaptoacetyltriglycine renography. J Urol. 1997 Sep;158(3 Pt 2):1252-6.

126. Capolicchio G, Jednak R, Dinh L, Salle JL, Brzezinski A, Houle AM. Supranormal renographic differential renal function in congenital hydronephrosis: fact, not artifact. J Urol. 1999 Apr;161(4):1290-4.

127. Ham WS, Jeong HJ, Han SW, Kim JH, Kim DK. Increased nephron volume is not a cause of supranormal renographic differential renal function in patients with ureteropelvic junction obstruction. J Urol. 2004 Sep;172(3):1108-10.

128. Gluckman GR, Baskin LS, Bogaert GA, Mevorach RA, Hattner RS, Kogan BA. Contradictory renal function measured with mercaptoacetyltriglycine diuretic renography in unilateral hydronephrosis. J Urol. 1995 Oct;154(4):1486-9; discussion 1489-90.

129. Fung LC, McLorie GA, Khoury AE, Ash JM, Gilday DL, Churchill BM. Contradictory supranormal nuclear renographic differential renal function: fact or artifact? J Urol. 1995 Aug;154(2 Pt 2):667-70.

130. Groshar D, Issaq E, Nativ O, Livne PM. Increased renal function in kidneys with ureteropelvic junction obstruction: fact or artifact? Assessment by quantitative single photon emission computerized tomography of dimercapto-succinic acid uptake by the kidneys. J Urol. 1996 Mar;155(3):844-6.

131. Oh SJ, Moon DH, Kang W, Park YS, Park T, Kim KS. Supranormal differential renal function is real but may be pathological: assessment by 99m technetium mercaptoacetyltriglycine renal scan of congenital unilateral hydronephrosis. J Urol. 2001 Jun;165(6 Pt 2):2300-4.

132. Gillenwater JY.The patophysiology of urinary tract obstruction. In: Campbell's Urology, 6th ed. Edited by P.C. Walsh, A.B.Retik, T.A. Stamey and E.D. Vaughan. Philadelphia: W.B. Saunders Co., chapt. 11, pp. 497-532,1992

133. Koff SA, Campbell K. Nonoperative management of unilateral neonatal hydronephrosis. J Urol. 1992 Aug;148(2 Pt 2):525-31.

134. Koff SA, Campbell KD. The nonoperative management of unilateral neonatal hydronephrosis: natural history of poorly functioning kidneys. J Urol. 1994 Aug;152(2 Pt 2):593-5.

135. Gordon I. Diuretic renography in infants with prenatal unilateral hydronephrosis: an explanation for the controversy about poor drainage.BJU Int. 2001 Apr;87(6):551-5.

136. Heinlen JE, Manatt CS, Bright BC, Kropp BP, Campbell JB, Frimberger D. Operative versus nonoperative management of ureteropelvic junction obstruction in children. Urology. 2009 Mar;73(3):521-5.

137. Koff SA, Binkovitz L, Coley B, Jayanthi VR. Renal pelvis volume during diuresis in children with hydronephrosis: implications for diagnosing obstruction with diuretic renography. J Urol. 2005 Jul;174(1):303-7.

138. Pohl HG, Rushton HG, Park JS, Belman AB, Majd M. Early diuresis renogram findings predict success following pyeloplasty. J Urol. 2001 Jun;165(6 Pt 2):2311-5.

139. Amarante J, Anderson PJ, Gordon I. Impaired drainage on diuretic renography using half-time or pelvic excretion efficiency is not a sign of obstruction in children with a prenatal diagnosis of unilateral renal pelvic dilatation. J Urol. 2003 May;169(5):1828-31.

140. Takla NV, Hamilton BD, Cartwright PC, Snow BW. Apparent unilateral ureteropelvic junction obstruction in the newborn: expectations for resolution. J Urol. 1998 Dec;160(6 Pt 1):2175-8.

141. Salih EM. Morphological and functional outcome of dismembered pyeloplasty in children with unilateral ureteropelvic junction obstruction. Afr J Urol 2015, Sep; 21 (3):174-180.

142. Neste MG, du Cret RP, Finlay DE, Sane S, Gonzalez R, Boudreau RJ, Kuni CC. Postoperative diuresis renography and ultrasound in patients undergoing pyeloplasty. Predictors of surgical outcome. Clin Nucl Med. 1993 Oct;18(10):872-6.

143. Tapia J, Gonzalez R. Pyeloplasty improves renal function and somatic growth in children with ureteropelvic junction obstruction. J Urol. 1995 Jul;154(1):218-22.

144. Tal R, Bar-Sever Z, Livne PM. Dismembered pyeloplasty in children: a review of 5 years single center experience. Int J Urol. 2005 Dec;12(12):1028-31.

145. Houben CH, Wischermann A, Börner G, Slany E. Outcome analysis of pyeloplasty in infants. Pediatr Surg Int. 2000;16(3):189-93.

146. Burgu B, Suer E, Aydogdu O, Soygur T. Pelvic reduction during pyeloplasty for antenatal hydronephrosis: does it affect outcome in ultrasound and nuclear scan postoperatively? Urology. 2010 Jul;76(1):169-74.

147. Freedman ER, Rickwood AM. Prenatally diagnosed pelviureteric junction obstruction: a benign condition? J Pediatr Surg. 1994 Jun;29(6):769-72.

148. Gordon I, Dhillon HK, Gatanash H, Peters AM. Antenatal diagnosis of pelvic hydronephrosis: assessment of renal function and drainage as a guide to management. J Nucl Med. 1991 Sep;32(9):1649-54.

149. Josephson S, Dhillon H, Ransley P. Post-Natal Management of Antenatally Detected, Bilateral Hydronephrosis.Urol Int 1993;51:79–84

150. Harraz AM, Helmy T, Taha DE, Shalaby I, Sarhan O, Dawaba M, Hafez AT. Changes in differential renal function after pyeloplasty in children. J Urol. 2013 Oct;190(4 Suppl):1468-73.

151. Sheu JC, Koh CC, Chang PY, Wang NL, Tsai JD, Tsai TC.Ureteropelvic junction obstruction in children: 10 years' experience in one institution. Pediatr Surg Int. 2006 Jun;22(6):519-23.

152. Salem YH, Majd M, Rushton HG, Belman AB. Outcome analysis of pediatric pyeloplasty as a function of patient age, presentation and differential renal function. J Urol. 1995 Nov;154(5):1889-93.

153. Claesson G, Josephson S, Robertson B. Experimental partial ureteric obstruction in newborn rats. VII. Are the long term effects on renal morphology avoided by release of the obstruction? J Urol. 1986 Dec;136(6):1330-4.

154. Woodward M, Frank D. Postnatal management of antenatal hydronephrosis. BJU Int. 2002 Jan;89(2):149-56.

155. Bansal R, Ansari MS, Srivastava A, Kapoor R.Long-term results of pyeloplasty in poorly functioning kidneys in the pediatric age group. J Pediatr Urol. 2012 Feb;8(1):25-8.

156. Wagner M, Mayr J, Häcker FM. Improvement of renal split function in hydronephrosis with less than 10 % function. Eur J Pediatr Surg. 2008 Jun;18(3):156-9.

157. Almodhen F, Jednak R, Capolicchio JP, Eassa W, Brzezinski A, El-Sherbiny M. Is routine renography required after pyeloplasty? J Urol. 2010 Sep;184(3):1128-33.

158. Chiou YY, Chiu NT, Wang ST, Cheng HL, Tang MJ. Factors associated with the outcomes of children with unilateral ureteropelvic junction obstruction. J Urol. 2004 Jan;171(1):397-402;

159. Ridson RA. Renal dysplasia. I. A clinico-pathological study of 76 cases. J Clin Pathol 1971; 24:57

160. Zhang PL, Peters CA, Rosen S. Ureteropelvic junction obstruction: morphological and clinical studies. Pediatr Nephrol. 2000 Aug;14(8-9):820-6.

161. Huang WY, Peters CA, Zurakowski D, Borer JG, Diamond DA, Bauer SB, McLellan DL, Rosen S. Renal biopsy in congenital ureteropelvic junction obstruction: evidence for parenchymal maldevelopment. Kidney Int. 2006 Jan;69(1):137-43.

162. Krueger RP, Ash JM, Silver MM, Kass EJ, Gilmour RF, Alton DJ, Gilday DL, Churchill BM. Primary hydronephrosis. Assessment of diuretic renography, pelvis perfusion pressure, operative findings, and renal and ureteral histology.

163. Han SW, Lee SE, Kim JH, Jeong HJ, Rha KH, Choi SK. Does delayed operation for pediatric ureteropelvic junction obstruction cause histopathological changes? J Urol. 1998 Sep;160(3 Pt 2):984-8.

164. Erbagci A, Yağl F, Sarica K, Bakir K. Predictive value of renal histological changes for postoperative renal function improvement in children with congenital ureteropelvic junction stenosis.Int J Urol. 2002 Jun;9(6):279-84.

165. Elder, JS, Dahms, B. Histologicrenal renal parenchymal changes secondary to UPJ obstruction. J Urol. 1993 149(4 suppl): 224A.

166. Furness PD 3rd, Maizels M, Han SW, Cohn RA, Cheng EY. Elevated bladder urine concentration of transforming growth factor-beta1 correlates with upper urinary tract obstruction in children. J Urol. 1999 Sep;162(3 Pt 2):1033-6.

167. Kaneto H, Morrissey J, McCracken R, Reyes A, Klahr S. Enalapril reduces collagen type IV synthesis and expansion of the interstitium in the obstructed rat kidney. Kidney Int. 1994 Jun;45(6):1637-47.

168. Sager C, Lopez JC, Duran V, Burek C, Perazzo E. Transforming growth factor-beta1 in congenital ureteropelvic junction obstruction: diagnosis and follow-up. Int Braz J Urol. 2009 May-Jun;35(3):315-23; discussion 323-5.

169. Taha MA, Shokeir AA, Osman HG, Abd El-Aziz Ael-A, Farahat SE. Pelvi-ureteric junction obstruction in children: the role of urinary transforming growth factor-beta and epidermal growth factor. BJU Int. 2007 Apr;99(4):899-903.

170. Seremetis GM, Maizels M. TGF-beta mRNA expression in the renal pelvis after experimental and clinical ureteropelvic junction obstruction. J Urol. 1996 Jul;156(1):261-6.

171. Cost NG, Noh PH, Devarajan P, Ivancic V, Reddy PP, Minevich E, Bennett M, Haffner C, Schulte M, DeFoor WR Jr. Urinary NGAL levels correlate with differential renal function in patients with ureteropelvic junction obstruction undergoing pyeloplasty. J Urol. 2013 Oct;190(4 Suppl):1462-7.

172. Madsen MG, Nørregaard R, Palmfeldt J, Olsen LH, Frøkiær J, Jørgensen TM. Urinary NGAL, cystatin C, β2-microglobulin, and osteopontin significance in hydronephrotic children. Pediatr Nephrol. 2012 Nov;27(11):2099-2106.

173. Ichino M, Kusaka M, Kuroyanagi Y, Mori T, Morooka M, Sasaki, H, Shiroki R, Shishido S, Kurahashi H, Hoshinaga K. Urinary neutrophil-gelatinase associated lipocalin is a potential noninvasive marker for renal scarring in patients with vesicoureteral reflux. J Urol 183:2001–2007.

174. Yang HN, Boo CS, Kim MG, Jo SK, Cho WY, Kim HK. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin: an independent predictor of adverse outcomes in acute kidney injury.Am J Nephrol. 2010;31(6):501-9.

175. Wang G, Gong Y, Anderson J, Sun D, Minuk G, Roberts MS, Burczynski FJ. Antioxidative function of L-FABP in L-FABP stably transfected Chang liver cells.

Hepatology. 2005 Oct;42(4):871-9.

	PACJENT				PRZED ZABIEGIEM											PO ZABIEGU											
			WIEK OP	WIEK KONTR	USG			SCYNTYGRAFIA		CHEMIA						USG				SCYNTYGRAFIA		CHEMIA					
L.P.	PŁEĆ	STR	M-cy	M-cy	AP	KK	M	UPN	T1/2	MOCZ	CREA	Na	K	Cl	SFU	AP	KK	M	HI	UPN	T1/2	MOCZ	CREA	Na	K	Cl	SFU
1	K	L	11	158	30	12	3	53	10,5	17,0	0,4	138,0	4,8	107,0	4	5	7	9	91,54	50	2,21	24,0	0,6	143,0	5,4	112,0	2
2	M	P	48	136	36	16	8	39	20	23,0	0,2	139,0	4,0	107,0	3	10	10	8	85,6	38	9,5	19,0	0,5	139,0	4,5	110,0	3
3	M	P	22	135	49	20	3,6	51	20	17,0	0,2	139,0	4,5	101,0	4	31	30	4	14,3	19	20	23,0	0,8	136,0	4,5	103,0	4
4	M	P	59	128	34	19	3	39	20	21,0	0,3	139,0	3,9	100,0	4	13	15	3	74,43	37	6,21	20,0	0,5	140,0	4,0	109,0	4
5	M	P	58	131	35	21	6	47	19	17,0	0,2	138,0	140,0	105,0	4	15	17	8	57,98	41	8	25,0	0,6	140,0	4,3	108,0	3
6	K	L	44	123	28	15	8	55	19,3	18,0	0,4	140,0	4,0	109,0	3	15	10	9	72	50	13,58	20,0	0,6	141,0	4,5	110,0	3
7	K	L	51	128	32	17	3,5	55	20	16,0	0,2	140,0	3,7	109,0	4	10	15	8	76,5	52	4	24,0	0,4	139,0	3,9	109,0	3
8	M	L	10	130	31	15	5	56	14,25	19,0	0,5	142,0	4,5	106,0	4	16	17	4,5	69,1	51	16	23,0	0,7	137,0	4,0	103,0	4
9	K	L	7	113	32	22	4,5	38	20	16,0	0,2	139,0	4,5	107,0	4	13	12	6	65,3	39	9,4	24,0	0,4	140,0	4,5	109,0	4
10	K	L	46	114	35	21	3	51	19	15,0	0,2	139,0	3,9	105,0	4	15	16	8	72,4	40	5,3	21,0	0,5	139,0	3,8	101,0	3
11	M	P	41	117	36	17	4	47	20	19,0	0,3	138,0	4,0	97,0	4	12	10	4	78,1	49	7	22,0	0,5	138,0	4,0	104,0	4
12	K	L	52	113	35	15	8	49	20	24,0	0,2	140,0	3,7	98,0	3	11	6	9	89	46	4	22,0	0,6	137,0	4,2	105,0	2
13	M	P	17	106	29	18	3,5	50	19	22,0	0,4	140,0	3,7	104,0	4	10	9	9	79,6	39	6,5	23,0	0,7	141,0	4,1	101,0	2
14	M	L	12	124	29	16	6	54	19	22,0	0,4	138,0	4,6	101,0	4	10	12	8	76,43	48	9	22,0	0,3	137,0	4,0	101,0	3
15	K	P	4	118	27	12	6	52	14,2	18,0	0,3	137,0	5,1	101,0	4	14	10	7	75,33	37	4,43	28,0	0,4	139,0	4,3	104,0	4
16	M	L	80	106	33	15	4	39	20	20,0	0,3	139,0	4,5	106,0	4	10	6	6	72,5	42	6,1	28,0	0,3	138,0	3,9	107,0	4
17	K	P	13	110	34	16	9	35	20	25,0	0,2	139,0	3,8	109,0	3	10	7	9	89,9	40	3,1	24,0	0,3	141,0	4,1	97,0	2
18	M	L	13	108	28	15	8	48	17,4	20,0	0,2	141,0	3,9	109,0	3	10	12	9	88,75	43	5	20,0	0,4	140,0	3,9	101,0	3
19	K	L	24	109	37	22	3,5	49	20	23,0	0,2	139,0	4,0	100,0	4	12	6	8	84	45	4	18,0	0,3	138,0	140,0	109,0	2
20	K	L	15	112	29	15	4	47	19	21,0	0,2	140,0	3,6	100,0	4	11	8	9	90,3	49	5,2	26,0	0,5	139,0	139,0	108,0	3
21	K	L	109	106	32	19	4	49	22,12	20,0	0,7	139,0	4,4	110,0	4	10	14	3	75,44	32	14,12	22,0	0,6	141,0	4,5	109,0	4
22	K	P	6	107	35	18	5	40	20	13,0	0,3	131,0	3,5	101,0	4	13	16	2,6	54,5	36	8,1	33,0	0,6	138,0	4,4	104,0	4
23	K	L	38	105	34	18	4	39	20	24,0	0,2	140,0	4,1	109,0	4	14	9	8	70,3	49	3,8	19,0	0,2	138,0	3,9	105,0	3
24	M	L	25	95	35	16	4	50	19	18,0	0,5	139,0	3,6	107,0	4	10	9	9	86,9	56	4,5	23,0	0,4	139,0	4,0	107,0	2
25	K	P	71	104	29	17	5	51	12,5	22,0	0,4	137,0	4,2	106,0	4	12	8	9	87,2	45	15,59	25,0	0,7	138,0	4,0	105,0	3
26	K	P	60	105	30	15	9	50	24	12,0	0,6	143,0	5,2	103,0	4	12	7,4	4,7	76,61	45	9,48	29,0	0,5	140,0	4,1	104,0	4
27	M	L	1	97	28	17	3	39	20	20,0	0,2	137,0	4,8	106,0	4	12	0	9	92,4	50	4,5	22,0	0,4	138,0	4,1	103,0	2
28	K	L	18	97	28	16	8	51	20	20,0	0,3	137,0	3,9	101,0	3	10	5	8	89,1	49	7	25,0	0,5	139,0	3,9	104,0	2
29	M	P	16	85	31	19	8	42	20	14,0	0,3	138,0	3,9	104,0	3	11	6	8	83	46	4,9	23,0	0,7	140,0	3,8	109,0	2
30	M	L	6	97	36	8	5	50	8,1	16,0	0,5	135,0	4,6	101,0	4	14	12	8	68	39	11,3	22,0	0,6	140,0	4,3	103,0	4
31	K	P	12	97	33	23	3	50	20	22,0	0,4	139,0	4,3	104,0	4	15	12	7	64,23	37	12,3	23,0	0,2	137,0	4,4	101,0	4
32	M	L	55	96	29	10	8	51	20	16,0	0,5	137,0	4,0	104,0	4	18	10	7	65,49	34	20	22,0	0,2	138,0	4,6	104,0	4
33	M	L	42	91	42	21	4	56	20	20,0	0,6	137,0	4,1	103,0	4	15	17	8	55,9	50	20	25,0	0,3	139,0	4,9	105,0	3
34	M	L	22	83	37	17	3	51	19,4	20,0	0,2	137,0	3,7	101,0	4	12	10	8	78,2	48	5,8	22,0	0,5	140,0	4,0	109,0	4
35	M	L	35	87	28	12	8	57	6,15	18,4	0,4	133,0	4,6	98,0	3	7	8	9,4	91,16	49	8,41	20,0	0,4	143,0	4,4	106,0	3
36	K	L	31	86	28	19	5	43	19	22,0	0,5	140,0	4,0	101,0	4	12	11	7	79,4	47	5	19,0	0,2	139,0	4,5	104,0	4
37	M	P	94	84	30	17	4,5	53	20	16,0	0,4	137,0	3,9	101,0	4	13	10	6	77,32	48	7,4	17,0	0,3	141,0	4,5	103,0	3
38	M	L	14	82	41	22	3	39	20	19,0	0,3	140,0	4,0	101,0	4	12	15	6	68,9	43	5	21,0	0,3	140,0	3,8	103,0	3
39	M	L	87	81	29	16	3	52	19	15,0	0,2	139,0	4,0	101,0	4	10	11	6,5	71,71	56	3,2	24,0	0,6	141,0	4,4	102,0	4
40	K	P	9	91	32	15	4	53	20	15,0	0,2	137,0	3,8	107,0	4	12	15	8	69,3	50	6,4	21,0	0,8	139,0	4,8	101,0	3
41	M	L	111	84	32	15	10	49	9	19,0	0,2	140,0	4,5	103,0	3	10	4	9	89,2	50	6,3	22,0	0,2	137,0	4,5	101,0	2
42	M	P	9	79	32	16	6	50	22	30,0	0,4	137,0	4,2	109,0	4	5,6	4	8	91,2	47	7,5	31,0	0,4	139,0	5,3	108,0	3
43	M	P	38	84	24	20	7	49	18	17,0	0,2	139,0	3,9	105,0	4	13	15	8	61,2	41	17	25,0	0.45	139,0	4,0	105,0	4
44	M	P	110	73	31	17	7	48	20	19,0	0,2	137,0	4,2	101,0	4	6	10	6	84,6	49	4,1	22,0	0,2	137,0	4,0	109,0	3
45	K	L	97	66	35	10	12	46	16,5	15,0	0,6	138,0	4,1	103,0	3	13	6,6	9	92,16	50	8	16,0	0,4	138,0	3,8	102,0	3
46	M	P	42	65	30	16	6	55	14	14,0	0,5	139,0	4,0	107,0	4	7	12	4	61,86	49	9,8	29,0	0,4	140,0	4,2	105,0	4
47	M	L	26	58	39	20	4	53	20	22,0	0,2	138,0	4,0	106,0	4	8	9	8	92,3	50	3,45	20,0	0,7	140,0	4,0	108,0	2
48	K	L	107	62	29	12	8	53	7,6	15,0	0,5	138,0	4,9	103,0	3	3	0	9	95	57	3,3	18,0	0,3	137,0	4,2	102,0	2
49	M	P	13	64	31	19	7	50	18,3	19,0	0,2	137,0	4,0	103,0	4	19	17	6	49,43	44	18	18,0	0,5	139,0	4,6	105,0	4
50	K	P	7	57	21	6	4,5	57	16,11	19,0	0,5	138,0	5,0	105,0	4	12	8,6	9	79,68	54	5,44	30,0	0,4	138,0	4,1	102,0	3
51	M	L	36	57	29	17	3	48	20	17,0	0,4	138,0	4,1	105,0	4	11	12	5	69,5	50	4	21,0	0,6	141,0	3,9	109,0	4
52	M	L	5	57	24	30	2,7	64	20	17,0	0,2	139,0	3,9	101,0	4	11	13	8	64,36	53	9,12	33,0	0,4	137,0	4,7	101,0	3
53	M	L	9	42	35	18	4	38	19	19,0	0,2	137,0	4,0	103,0	4	13	15	4	63,2	43	4,32	23,0	0,5	139,0	4,0	102,0	4
54	M	L	5	52	30	19	3	53	13,43	24,0	0,6	139,0	4,1	109,0	4	0	11	8	85,75	50	5,28	19,0	0,4	139,0	4,5	104,0	3
55	M	P	3	53	25	28	2,2	55	20	13,0	0,3	137,0	4,1	102,0	4	5,4	7,7	9	69,34	42,2	2,6	34,0	0,2	138,0	4,6	104,0	3
56	M	P	17	69	39	11	6	31	20	14,0	0,2	137,0	4,1	109,0	4	14	6	8	73	48	7,8	19,0	0,5	140,0	4,0	101,0	3
57	K	L	15	65	28	18	4	57	10,14	12,0	0,4	137,0	5,4	112,0	4	13	12	8,5	76	49	5	17,0	0,2	137,0	4,1	98,0	3
58	M	P	5	61	34	19	4	49	20	22,0	0,3	140,0	3,8	105,0	4	12	13	8,5	76,4	50	7	22,0	0,6	139,0	3,9	107,0	2
59	M	P	20	53	31	10	8	46	20	34,0	0,3	138,0	4,5	101,0	3	8	8	10	90,76	53,2	4,33	22,0	0,6	139,0	4,4	105,0	2
60	M	L	28	45	29	17	6	57,5	20	15,0	0,3	137,0	4,4	101,0	4	18	13	6	58,2	50	14,3	23,0	0,6	139,0	4,6	104,0	4

		PACJENT			PRZED ZABIEGIEM											
					USG			SCYNTYGRAFIA		CHEMIA						
LP	PŁEĆ	STR	WIEK OP	DATA OPERACJI	AP	KK	M	UPN	T1/2	BUN	KREA	Na	K	Cl	SFU	M pg/ml
1	K	L	10	28.10.2010	36	17	5,5	85	16,59	6,6	0,23	138	4,9	104	4	313,50000
2	M	L	10	29.03.2011	24	14	3	49	10,59	14	0,2	140	5	105	4	125,00000
3	M	L	18	12.11.2010	35	20	5	45	20	20	0,25	138	4,6	104	4	36,50000
4	M	L	50	16.09.2010	34	16	3	51	19	23	0,23	136	4,1	102	4	36,50000
5	K	P	5	23.03.2011	14,5	9	8	47	15	12	0,2	136	5,3	104	3	31,00000
6	M	P	6	8.04.2010	27	22	3	70	20	11	0,2	136	4,9	105	4	25,50000
7	M	L	4	15.07.2010	39	15	4	28	20	15	0,9	144	6,9	111	4	215,00000
8	K	L	9	6.05.2010	29	12	6	48	20	33	0,23	137	4,17	105	4	21,00000
9	K	L	11	25.05.2010	31	15	8	52	20	25	0,2	139	4,2	104	3	139,80000
10	M	P	7	27.05.2010	29	19	4	56	20	29	0,2	137	5,1	104	4	72,00000
11	M	P	23	20.04.2010	26	12	8	54	20	20	0,24	139	4,4	102	3	36,00000
75	M	P	6	28.07.2011	15	10	9	49	20	12	0,2	138	5	105	3	75,00000
13	M	L	10	3.03.2011	37	10	6	54,1	20	15	0,29	137	5,1	104	4	17,00000
14	M	L	17	23.02.2012	35	18	4	51	19	34	0,7	138	4,5	103	4	115,00000
15	M	L	6	26.06.2012	28	18	3	51	20	14	0,31	141	5,3	104	4	212,00000
16	M	P	25	26.03.2013	24	15	8	61,4	15	17	0,2	136	4,2	107	3	16,50000
17	M	P	22	14.02.2012	33	17	3,5	51	18,5	15	0,34	138	4,7	101	4	155,00000
18	M	P	33	13.12.2012	30	16	5	49	20	25	0,53	138	5	105	4	80,00000
19	M	L	26	17.12.2012	32	17	5,5	47	20	24	0,43	137	4,2	103	4	76,00000
20	K	P	29	18.02.2013	34	22	3	41,5	16	33	0,34	136	4,8	101	4	80,00000
21	M	P	21	18.02.2013	16,5	10	8	42	20	18	0,4	141	3,9	103	3	80,50000
22	K	L	7	18.09.2012	20	15	5	54	19	20	0,24	132	4,1	103	4	253,40000
23	K	L	7	26.11.2012	25	14	3,2	46	19	18	0,26	142	5,3	104	4	97,95000
24	M	P	21	5.01.2012	23	16	7	52	18	24	0,54	135	4,8	100	4	102,00000
25	M	L	23	10.05.2012	37	20	3	39	20	21	0,2	135	3,9	101	4	71,75000
26	M	L	7	25.10.2010	39	21	4	49	20	22	0,2	135	4,8	103	4	230,35000
27	M	P	10	10.01.2012	25	19	6,7	50	19,2	15	0,32	136	4,9	106	4	67,55000
28	M	L	8	6.09.2011	24	17	3,6	65	20	15	0,4	137	4,5	105	4	140,00000
29	K	P	27	3.07.2012	17	12	8	51	20	21	0,2	138	4	103	3	75,00000
30	M	P	4	31.05.2011	35	17	3,5	55	9,45	25	0,2	138	4,7	101	4	85,00000
31	M	L	15	8.10.2012	27	17	4	51	20	23	0,32	139	4,8	106	4	104,55000

TGF beta1			NGAL				L-FABP		
M pg/mg K	P pg/ml	P pg/mg K	M pg/ml	M pg/mg K	P pg/ml	P pg/mg K	M ng/ml	M µg/g K	P ng/ml
7464,28600	63,00000	225,00000	474,50000	11,29760	337,70000	1,20610	0,85000	20,23810	0,55000
1488,09500	85,00000	574,32400	675,05000	8,03630	495,45000	3,34760	3,65000	43,45238	2,45000
45,73900	35,00000	35,86100	865,00000	1,08400	409,25000	0,41930	0,75000	0,93985	0,60000
257,04200	35,00000	81,01900	637,35000	4,48840	283,35000	0,65590	0,70000	4,92958	0,65000
223,02200	26,50000	108,16300	194,70000	1,40070	136,60000	0,55760	0,70000	5,03597	0,40000
124,39000	21,50000	96,41300	777,20000	3,79120	283,40000	1,27090	0,65000	3,17073	0,50000
579,51500	150,00000	1282,05100	2400,90000	6,47140	1693,15000	14,47140	40,70000	109,70350	38,30000
308,82400	17,00000	253,73100	917,75000	13,49630	514,00000	7,67160	0,70000	10,29412	0,65000
200,00000	65,25000	1553,57100	127,85000	0,18290	113,85000	2,71070	4,30000	6,15165	2,95000
58,39400	32,50000	26,88200	751,65000	0,60960	304,45000	0,25180	0,30000	0,24331	0,20000
439,02400	14,00000	60,08600	1655,35000	20,18720	1472,00000	6,31850	0,60000	7,31707	0,50000
131,57900	50,00000	99,80000	950,75000	1,66800	660,55000	1,31850	40,70000	71,40351	14,95000
84,15800	13,00000	31,17500	810,00000	4,00990	434,00000	1,04080	0,40000	1,98020	0,30000
203,18000	60,00000	88,23500	1266,70000	2,23800	838,25000	1,23270	29,95000	52,91519	9,10000
1333,33300	12,00000	115,38500	1322,70000	8,31890	1080,95000	10,39380	0,40000	2,51572	0,10000
19,14200	0,00000	0,00000	625,70000	0,72590	268,25000	0,19520	0,30000	0,34803	0,25000
451,89500	70,00000	132,07500	1154,65000	3,36630	825,65000	1,55780	9,75000	28,42566	3,05000
592,59300	45,00000	335,82100	237,60000	1,76000	183,30000	13,67900	4,95000	36,66667	2,80000
752,47500	65,00000	389,22200	170,95000	1,69260	150,25000	0,89970	12,40000	122,77228	11,10000
64,00000	50,00000	67,11400	1408,50000	1,12680	694,90000	0,93280	7,85000	6,28000	2,30000
64,14300	76,55000	1822,61900	42,60000	0,03390	4,45000	0,10600	1,70000	1,35458	0,00000
6033,33300	59,30000	1235,41700	380,60000	9,06190	9,05000	0,18850	220,00000	5238,09524	0,00000
1379,57700	60,00000	101,18000	22,40000	0,31550	5,95000	0,01000	5,10000	71,83099	4,10000
2428,57100	50,60000	224,88900	594,35000	14,15120	13,70000	0,06090	10,50000	250,00000	5,00000
364,21300	61,00000	71,93400	28,10000	0,14260	6,20000	0,00730	4,60000	23,35025	7,10000
387,79500	75,65000	191,51900	143,25000	0,24120	120,55000	0,30520	0,00000	0,00000	0,00000
357,40700	41,15000	66,37100	62,60000	0,33120	62,30000	0,10050	16,10000	85,18519	7,10000
340,63300	115,00000	279,12600	2044,10000	4,97350	700,85000	1,70110	5,50000	13,38200	5,45000
76,53100	65,00000	43,94900	885,30000	0,90340	516,65000	0,34900	13,25000	13,52041	12,85000
965,90900	65,00000	254,90200	1160,40000	13,18640	801,40000	3,14270	37,10000	421,59091	8,20000
495,49800	99,80000	200,00000	62,45000	0,29600	26,70000	0,05350	7,80000	36,96682	2,40000

	RBP				KREATYNINA					US	
P µg/g K	M ng/ml	M ng/mg K	P ng/ml	P ng/ mg K	M mg/dl	P mg/dl	ELDER	DATA	CZAS OD ZAB	AP	KK
1,96429	28,47000	677,86000	25,03000	89,39000	4,20	28,00	2	12.09.2011	11 MCY	27	15
16,55405	42,62000	507,38000	34,89000	235,74000	8,40	14,80	2	16.04.2012	13 MCY	12	11
0,61475	28,58000	35,81000	14,37000	14,72000	79,80	97,60	1	23.10.2011	11 MCY	13,6	15
1,50463	35,22000	248,03000	34,12000	78,98000	14,20	43,20	2	11.09.2011	12 MCY	12	6
1,63265	21,99000	158,20000	5,27000	21,51000	13,90	24,50	2	2.04.2012	12 MCY	8	13
2,24215	101,96000	497,37000	54,07000	242,44000	20,50	22,30	2	11.04.2011	12 MCY	3,5	6
327,35043	18,65000	50,27000	18,50000	158,12000	37,10	11,70	3	11.07.2011	12 MCY	15	10
9,70149	148,97000	2190,66000	40,25000	600,75000	6,80	14,60	2	16.06.2011	13 MCY	4	9,3
70,23810	45,98700	65,79000	31,00000	738,10000	69,90	4,20	X	27.05.2011	12 MCY	9,5	9
0,16543	59,08000	47,92000	57,04000	47,18000	123,30	120,90	2	31.05.2011	12 MCY	15	9
2,14592	64,93000	719,83000	33,56000	144,03000	8,20	23,30	2	23.05.2011	13 MCY	9	6
29,84032	15,60000	27,36000	30,37000	60,63000	57,00	50,10	2	10.10.2012	15 MCY	6	11
0,71942	151,30000	748,99000	115,05000	275,90000	20,20	41,70	2	11.04.2012	13 MCY	15	10
13,38235	62,98000	111,27000	16,29000	23,96000	56,60	68,00	3	21.02.2013	12 MCY	2	4
0,96154	79,29000	498,68000	57,80000	555,77000	15,90	10,40	2	24.04.2013	10 MCY	6	5
0,18195	134,75000	156,32000	133,06000	96,84000	86,20	137,40	1	16.03.2014	12 MCY	8,7	7
5,75472	444,80000	1296,78000	16,50000	31,13000	34,30	53,00	2	21.03.2013	13 MCY	4	4
20,89552	40,20000	297,75000	32,00000	238,79000	13,50	13,40	X	27.11.2013	12 MCY	4	7
66,46707	227,54000	2252,87000	17,61000	105,45000	10,10	16,70	2	3.12.2013	12 MCY	12	10
3,08725	118,20000	94,56000	35,09000	47,10000	125,00	74,50	2	17.02.2014	12 MCY	8	16
0,00000	430,01000	342,64000	65,00000	1547,62000	125,50	4,20	2	12.12.2012	12 MCY	8	7
0,00000	142,87000	3401,67000	97,82000	2037,92000	4,20	4,80	1	18.09.2013	12 MCY	6,5	12
6,91400	109,33000	1539,86000	98,76000	166,54000	7,10	59,30	2	20.12.2013	13 MCY	10	11
22,22220	67,87600	1616,10000	55,02000	244,53000	4,20	22,50	2	30.01.2013	12 MCY	16	12
8,37264	56,09000	284,72000	34,98900	41,26000	19,70	84,80	2	15.07.2013	14 MCY	14	8
0,00000	142,30000	239,56000	67,00000	169,62000	59,40	39,50	2	26.10.2011	12 MCY	7	10
11,45161	76,94000	407,09000	56,12000	90,52000	18,90	62,00	2	16.01.2013	12 MCY	4,5	10
13,22816	262,50000	638,69000	10,62000	25,78000	41,10	41,20	3	25.10.2012	13 MCY	10	9
8,68830	228,96000	233,63000	195,31000	132,06000	98,00	147,90	2	22.07.2013	12 MCY	9	5
32,15686	112,04000	1273,14000	59,06000	231,61000	8,80	25,50	2	13.06.2012	13 MCY	12	15
4,80962	21,99800	104,26000	18,00000	36,07000	21,10	49,90	X	14.10.2013	12 MCY	11	14

I KONTROLA										TGF beta1		NGAL	
SG		SCYNTYGRAFIA		CHEMIA									
M	HI	UPN	T1/2	BUN	KREA	Na	K	Cl	SFU	P pg/ml	P pg/mg K	P pg/ml	P pg/mg K
6	50,26	57	8,56	24,0	0,3	136,0	4,6	104,0	4	55,0000000	200,0000000	305,3500000	1,1104000
5	68	49	16,29	20,0	0,2	139,0	4,5	102,0	3	60,0000000	705,8820000	228,8500000	2,6924000
8	66,87	50	15	32,0	0,2	137,0	4,4	104,0	3	24,0000000	107,1430000	180,1500000	0,8042000
8	83	54	8,45	35,0	0,3	136,0	4,4	101,0	2	24,0000000	129,7300000	230,4500000	1,2457000
8	58,58	45	5	28,0	0,4	138,0	4,7	104,0	3	20,0000000	74,3490000	59,4000000	0,2208000
5	84,14	57	8,01	33,0	0,3	133,0	5,4	102,0	4	15,0000000	39,5780000	70,5500000	0,1861000
11	65	35	20	35,0	0,3	135,0	4,2	104,0	3	70,0000000	259,2590000	145,7500000	0,5398000
4	77,25	35	20	34,0	0,2	137,0	4,5	105,0	4	10,0000000	227,2730000	426,4500000	9,6920000
6	79,41	46	9,6	29,0	0,3	137,0	4,9	103,0	4	52,7500000	51,6650000	69,9000000	0,0685000
8	54,2	49	15,2	25,0	0,2	138,0	4,0	103,0	3	11,0000000	16,0580000	79,6500000	0,1163000
8	76,61	51	9,8	25,0	0,2	135,0	4,9	109,0	2	10,0000000	74,0740000	39,3500000	0,2915000
6	81	47,3	5,9	20,0	0,2	138,0	5,2	106,0	3	35,0000000	81,2060000	525,2000000	1,2186000
7	75	53	20	20,0	0,2	139,0	4,9	102,0	4	3,0000000	22,0590000	283,7500000	2,0864000
8	94,07	47,7	6,29	28,0	0,3	140,0	4,4	102,0	2	55,0000000	1309,5240000	777,9000000	18,5214000
6	73	50	4,5	32,0	0,4	140,0	8,1	105,0	4	3,0000000	7,3890000	32,8200000	0,0800000
8	84	60	6	18,0	0,2	136,0	4,7	104,0	2	0,0000000	0,0000000	143,4000000	1,4784000
8	97	49	20	29,0	0,2	136,0	4,3	103,0	2	85,0000000	625,0000000	316,4500000	2,3268000
8	76	48	6,6	25,0	0,2	141,0	4,7	103,0	2	40,0000000	298,5070000	51,3500000	0,3832000
7	69,7	49	3	23,0	0,2	140,0	4,3	106,0	4	45,0000000	532,2560000	92,6000000	1,0767000
3	63,3	56	17	27,0	0,3	138,0	4,5	102,0	4	58,0000000	137,1160000	425,2500000	1,0053000
8	83,7	53	5	23,0	0,2	139,0	4,5	104,0	2	70,3000000	1326,4150000	0,0000000	0,0000000
6	73,5	51	3,5	33,0	0,2	138,0	4,9	102,0	4	66,0500000	156,8880000	11,6500000	0,0277000
8	81,1	45	5,2	23,0	0,3	140,0	4,7	102,0	3	55,1000000	291,5340000	0,0000000	0,0000000
5	73,4	55	20	25,0	0,2	139,0	4,9	106,0	4	41,7500000	210,8590000	5,1500000	0,0260000
10	80	53	10,2	22,0	0,3	140,0	4,6	101,0	3	48,0500000	248,9640000	1,7500000	0,0091000
6	73,4	51	13,1	35,0	0,2	132,0	4,7	102,0	4	60,6500000	787,6620000	83,1500000	1,0799000
8,5	83,1	54,6	9,6	25,0	0,2	139,0	4,1	105,0	2	42,3500000	123,4690000	64,9500000	0,1894000
5	72	47	10,4	35,0	0,2	138,0	4,2	101,0	3	65,0000000	96,7260000	365,6500000	0,5441000
7	73	48,5	3,65	14,0	0,3	140,0	4,5	106,0	3	75,0000000	139,1470000	235,4500000	0,4368000
6	59,9	50,8	12,9	25,0	0,2	138,0	4,7	101,0	4	60,0000000	483,8710000	379,6500000	3,0617000
5	60,4	48	6,2	27,0	0,4	134,0	4,0	109,0	4	92,8000000	956,7010000	19,0000000	0,1959000

L-FABP		RBP		KREATYNINA	II KONTROLA						
							USG				SCYN
P ng/ml	P µg/g K	P ng/ml	P ng/mg K	mg/dl	DATA	CZAS OD ZAB	AP	KK	M	HI	UPN
0,4500000	1,6363600	12,0200000	43,7100000	27,50	15.10.2012	24 MCE	26	16	6	51,7	27
0,7000000	8,2352900	34,8300000	409,7600000	8,50	9.03.2013	23 MCE	11	11	8	71,2	48
0,6000000	2,6785700	6,5100000	29,0600000	22,40	13.08.2012	21 MCY	14	13	8	71,9	52
0,2500000	1,3513500	0,0000000	0,0000000	18,50	28.09.2012	24 MCE	12	5	8	85,1	51
0,3000000	1,1152400	0,0000000	0,0000000	26,90	6.03.2013	23 MCE	8	14	9	59,1	45
0,3500000	0,9234800	38,2400000	100,9000000	37,90	24.04.2012	24 MCE	5	7	8	83,7	44
29,9500000	110,9259300	4,0100000	14,5800000	27,00	13.08.2012	25 MCY	15	12	7	67,0	19,2
0,5000000	11,3636400	24,7600000	562,7300000	4,40	21.05.2012	24 MCE	10	10	9	71,5	42
1,6000000	1,5670900	18,0000000	17,6300000	102,10	23.05.2012	24 MCE	14	10	8	69,8	49
0,1000000	0,1459900	38,5200000	56,2300000	68,50	21.05.2012	24 MCE	5	16	7	68,0	48
0,6000000	4,4444400	0,0000000	0,0000000	13,50	14.06.2012	24 MCE	8	10	8	84,2	51
6,5000000	15,0812100	0,0200000	0,0500000	43,10	16.08.2013	25 MCY	4,5	7	10	93,0	46
0,1000000	0,7352900	63,1400000	464,2600000	13,60	28.01.2013	22 MCE	10	0	8	85,0	57
3,6000000	85,7142900	15,9500000	371,1000000	4,20	12.02.2014	24 MCE	5	4	8	93,9	46
0,1000000	0,2463100	42,2600000	104,0900000	40,60	6.04.2014	23 MCE	7	10	8	82,1	48
0,0000000	0,0000000	101,9800000	1051,2900000	9,70	1.03.2015	21 MCY	4	6	9	80,3	60
2,1500000	15,8088200	12,7300000	93,5800000	13,60	1.02.2014	24 MCE	3	6,5	8	89,0	49
9,7014900	1,3000000	30,7400000	229,4400000	13,40	3.10.2014	23 MCE	4	8	8	81,0	47
4,2500000	49,4186000	6,8700000	79,8800000	8,60	28.11.2014	23 MCE	10	10	8	73,2	49
2,0500000	4,8463500	30,6900000	72,5500000	42,30	28.04.2015	26 MCY	6	16	4	52,0	56
0,0000000	0,0000000	13,0000000	245,2800000	5,30	28.10.2014	23 MCE	14	12	8	74,2	52
0,0000000	0,0000000	41,0000000	97,3900000	42,10	18.09.2014	24 MCE	8	16	6	73,4	50
3,0000000	15,8730200	26,5000000	140,2100000	18,90	17.11.2014	24 MCE	10	8	8	82,3	49
2,9000000	14,6464600	19,7000000	99,4900000	19,80	19.01.2014	24 MCE	13	8	6	80,4	56
3,1000000	16,0621800	18,0290000	93,4100000	19,30	20.05.2014	25 MCY	12	10	7	69,8	54
0,0000000	0,0000000	43,0000000	558,4400000	7,70	24.09.2012	23 MCE	8	14	4	58,6	48
2,2000000	6,4139900	31,0030000	90,3900000	34,30	20.01.2014	24 MCE	10	11	9	81,4	55
3,9000000	5,8035700	0,6400000	0,9500000	67,20	16.10.2014	25 MCY	10	10	8	73,7	45
5,5500000	10,2968500	53,9100000	100,0200000	53,90	30.10.2014	25 MCY	10	5	8	82,1	46
1,6500000	13,3064500	13,1000000	105,6500000	12,40	8.05.2013	24 MCE	10	10	6	71,1	50
3,1000000	31,9587600	10,8700000	112,0600000	9,70	10.10.2014	24 MCE	9	13	5	68,3	47

						TGF beta1		NGAL		L-FABP		
TYGRAFIA	CHEMIA											
T1/2	BUN	CREA	Na	K	Cl	P pg/ml	P pg/mg K	P pg/ml	P pg/mg K	P ng/ml	P µg/g K	P ng/ml
15	18,0	0,3	139,0	5,1	107,0	37,000000	209,040000	194,600000	1,099400	0,300000	1,694920	0,000000
8,3	20,0	0,2	137,0	4,9	103,0	55,000000	398,551000	173,750000	1,259100	0,000000	0,000000	29,030000
18,8	17,0	0,2	147,0	4,0	102,0	22,500000	57,990000	102,750000	0,264800	0,400000	1,030930	0,400000
7,2	20,0	0,3	140,0	4,9	103,0	22,500000	36,705000	3,550000	0,005800	0,250000	0,407830	0,000000
5,5	18,0	0,3	136,0	4,2	105,0	10,500000	250,000000	48,850000	1,163100	0,000000	0,000000	0,000000
5	23,0	0,3	135,0	4,8	104,0	9,000000	160,714000	68,100000	1,216100	0,250000	4,464290	7,000000
19	38,0	0,4	140,0	3,9	109,0	45,000000	296,053000	107,100000	0,704600	20,300000	133,552630	0,710000
7,8	34,0	0,3	138,0	4,7	105,0	6,000000	17,493000	80,850000	0,235700	0,450000	1,311950	0,000000
15,58	13,0	0,3	140,0	4,5	106,0	36,250000	29,909000	0,800000	0,000700	1,400000	1,155120	16,770000
9,5	29,0	0,2	137,0	4,8	97,0	3,000000	3,112000	11,100000	0,011500	0,000000	0,000000	0,000000
6,2	24,0	0,3	137,0	4,5	101,0	1,000000	3,717000	12,500000	0,046500	0,200000	0,743490	0,000000
5,4	15,8	0,3	138,0	3,9	101,0	35,000000	117,057000	428,050000	1,431600	2,750000	9,197320	9,570000
8,6	23,0	0,2	140,0	4,5	107,0	0,000000	0,000000	229,250000	1,479000	0,000000	0,000000	18,320000
5,5	21,0	0,4	137,0	4,5	101,0	40,000000	128,617000	112,200000	0,360800	1,600000	5,144690	3,300000
5	21,0	0,2	140,0	4,0	102,0	0,000000	0,000000	120,900000	0,199400	0,000000	0,000000	18,610000
6	19,0	0,2	141,0	4,6	105,0	0,000000	0,000000	107,150000	0,533100	0,000000	0,000000	77,620000
9,45	23,0	0,2	138,0	4,1	108,0	65,000000	878,378000	138,350000	1,869600	2,000000	27,027030	7,080000
5,3	22,0	0,2	136,0	4,5	104,0	15,000000	71,770000	60,700000	0,290400	0,700000	3,349280	0,040000
4,2	19,0	0,3	139,0	4,7	103,0	25,000000	595,238000	56,050000	1,334500	0,900000	21,428570	0,050000
10,2	21,0	0,3	140,0	4,9	102,0	41,000000	465,909000	168,200000	1,911400	0,000000	0,000000	1,400000
6,25	20,0	0,3	140,0	4,5	104,0	10,000000	175,439000	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000	13,000000
5	20,0	0,2	141,0	4,7	109,0	50,200000	137,534000	1,800000	0,004900	0,000000	0,000000	7,400000
5,2	24,0	0,2	136,0	4,1	101,0	42,550000	239,045000	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000	14,800000
8,3	18,0	0,2	137,0	4,0	101,0	5,850000	50,000000	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000	4,998000
6,1	21,0	0,3	135,0	4,6	103,0	41,300000	400,971000	0,000000	0,000000	3,000000	29,126210	17,800000
9,7	20,0	0,2	137,0	5,1	104,0	59,300000	119,076000	13,600000	0,027300	0,000000	0,000000	46,140000
7,4	21,0	0,2	139,0	4,9	107,0	34,000000	257,576000	11,900000	0,090200	0,000000	0,000000	24,000000
6,9	24,0	0,2	139,0	4,1	100,0	65,000000	773,810000	69,400000	0,826200	0,800000	9,523810	0,450000
7,5	27,0	0,3	137,0	4,4	108,0	40,000000	190,476000	220,400000	1,049500	2,900000	13,809520	50,550000
11	21,0	0,2	136,0	3,9	102,0	45,000000	517,241000	224,050000	2,575300	1,200000	13,793100	0,020000
6,1	19,0	0,2	139,0	3,9	103,0	67,250000	126,410000	3,300000	0,006200	10,900000	20,488720	6,980000

RBP	KREATYNINA	
P ng/mg K	mg/dl	SFU
0,000000	17,70	4
210,360000	13,80	2
1,030000	38,80	3
0,000000	61,30	2
0,000000	4,20	3
125,000000	5,60	2
4,660000	15,20	4
0,000000	34,30	3
13,840000	121,20	3
0,000000	96,40	4
0,000000	26,90	2
32,010000	29,90	2
118,190000	15,50	2
10,610000	31,10	2
30,700000	60,62	3
386,170000	20,10	2
95,610000	7,40	2
0,200000	20,90	2
1,190000	4,20	2
15,910000	8,80	4
228,070000	5,70	3
20,270000	36,50	4
83,150000	17,80	2
42,720000	11,70	4
172,820000	10,30	4
22,980000	49,80	4
181,820000	13,20	2
5,360000	8,40	3
240,710000	21,00	2
0,280000	8,70	4
13,200000	53,20	4

I Korelacje markerów biochemicznych i wybranych parametrów

1. Przed zabiegiem

Tabela 1. Korelacje z AP.

	Współczynnik korelacji	*P*-value
TGF beta M pg/ml	0,15	0,4097
TGF beta M pg/mg K	0,05	0,7824
TGF beta P pg/ml	0,10	0,5764
TGF beta P pg/mg K	-0,07	0,7226
NGAL M pg/ml	0,15	0,4307
NGAL M pg/mg K	0,02	0,8954
NGAL P pg/ml	0,25	0,1711
NGAL P pg/mg K	0,21	0,2458
FABP M pg/ml	-0,12	0,5163
FABP M pg/mg K	-0,11	0,5513
FABP P pg/ml	0,08	0,6692
FABP P pg/mg K	0,05	0,8032
RBP M pg/ml	-0,10	0,5755
RBP M pg/mg K	-0,10	0,6010
RBP P pg/ml	-0,15	0,4180
RBP P pg/mg K	-0,13	0,4769
Kreatynina M mg/dl	0,05	0,7790
Kreatynina P mg/dl	0,10	0,5755

Nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji AP z markerami biochemicznymi.

Tabela 2. Korelacje z KK.

	Współczynnik korelacji	*P*-value
TGF beta M pg/ml	0,19	0,3146
TGF beta M pg/mg K	-0,02	0,9249
TGF beta P pg/ml	0,05	0,8097
TGF beta P pg/mg K	-0,21	0,2659
NGAL M pg/ml	0,04	0,8394
NGAL M pg/mg K	-0,16	0,3764
NGAL P pg/ml	0,03	0,8709
NGAL P pg/mg K	-0,14	0,4666
FABP M pg/ml	-0,05	0,8081
FABP M pg/mg K	-0,11	0,5611
FABP P pg/ml	0,00	0,9978
FABP P pg/mg K	-0,09	0,6414
RBP M pg/ml	0,00	1,0000
RBP M pg/mg K	-0,16	0,3794
RBP P pg/ml	-0,12	0,5106
RBP P pg/mg K	-0,33	0,0718
Kreatynina M mg/dl	0,20	0,2701
Kreatynina P mg/dl	0,31	0,0936

Nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji KK z markerami biochemicznymi.

Tabela 3. Korelacje z M.

	Współczynnik korelacji	*P*-value
TGF beta M pg/ml	-0,27	0,1376
TGF beta M pg/mg K	-0,26	0,1541
TGF beta P pg/ml	-0,16	0,3882
TGF beta P pg/mg K	-0,02	0,9014
NGAL M pg/ml	-0,15	0,4147
NGAL M pg/mg K	-0,10	0,5850
NGAL P pg/ml	-0,16	0,3861
NGAL P pg/mg K	-0,09	0,6132
FABP M pg/ml	0,04	0,8383
FABP M pg/mg K	-0,04	0,8431
FABP P pg/ml	-0,01	0,9397
FABP P pg/mg K	0,03	0,8901
RBP M pg/ml	-0,01	0,9670
RBP M pg/mg K	-0,10	0,5888
RBP P pg/ml	0,04	0,8210
RBP P pg/mg K	0,14	0,4657
Kreatynina M mg/dl	0,09	0,6161
Kreatynina P mg/dl	-0,08	0,6855

Nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji M z markerami biochemicznymi.

Tabela 4. Korelacje z UPN.

	Współczynnik korelacji	***P*-value**
TGF beta M pg/ml	0,03	0,8890
TGF beta M pg/mg K	0,04	0,8312
TGF beta P pg/ml	-0,21	0,2472
TGF beta P pg/mg K	-0,15	0,4107
NGAL M pg/ml	0,20	0,2798
NGAL M pg/mg K	0,38	0,0371
NGAL P pg/ml	0,16	0,3934
NGAL P pg/mg K	0,10	0,5779
FABP M pg/ml	-0,21	0,2568
FABP M pg/mg K	-0,11	0,5507
FABP P pg/ml	-0,24	0,1895
FABP P pg/mg K	-0,16	0,3890
RBP M pg/ml	0,16	0,3995
RBP M pg/mg K	0,23	0,2167
RBP P pg/ml	0,18	0,3401
RBP P pg/mg K	0,12	0,5134
Kreatynina M mg/dl	-0,14	0,4630
Kreatynina P mg/dl	0,03	0,8809

Otrzymano jedną korelacje istotną statystycznie. Ze wzrostem UPN rosła wartość NGAL M pg/mg K

Tabela 5. Korelacje z T1/2.

	Współczynnik korelacji	*P*-value
TGF beta M pg/ml	-0,11	0,5534
TGF beta M pg/mg K	-0,26	0,1564
TGF beta P pg/ml	0,01	0,9363
TGF beta P pg/mg K	0,00	0,9875
NGAL M pg/ml	0,00	0,9990
NGAL M pg/mg K	-0,26	0,1590
NGAL P pg/ml	0,00	0,9885
NGAL P pg/mg K	0,11	0,5548
FABP M pg/ml	-0,18	0,3426
FABP M pg/mg K	-0,29	0,1175
FABP P pg/ml	-0,01	0,9631
FABP P pg/mg K	-0,01	0,9463
RBP M pg/ml	0,04	0,8203
RBP M pg/mg K	-0,21	0,2501
RBP P pg/ml	-0,04	0,8240
RBP P pg/mg K	0,15	0,4280
Kreatynina M mg/dl	0,31	0,0855
Kreatynina P mg/dl	-0,14	0,4423

Nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji T1/2 z markerami biochemicznymi.

Tabela 6. Korelacje z BUN

	Współczynnik korelacji	*P*-value
TGF beta M pg/ml	-0,05	0,7986
TGF beta M pg/mg K	-0,13	0,4979
TGF beta P pg/ml	0,05	0,8061
TGF beta P pg/mg K	0,01	0,9578
NGAL M pg/ml	-0,03	0,8526
NGAL M pg/mg K	-0,12	0,5076
NGAL P pg/ml	-0,08	0,6549
NGAL P pg/mg K	-0,08	0,6534
FABP M pg/ml	0,13	0,5003
FABP M pg/mg K	0,07	0,7018
FABP P pg/ml	0,14	0,4532
FABP P pg/mg K	0,18	0,3433
RBP M pg/ml	0,13	0,4923
RBP M pg/mg K	-0,07	0,6930
RBP P pg/ml	0,06	0,7399
RBP P pg/mg K	0,03	0,8644
Kreatynina M mg/dl	0,12	0,5337
Kreatynina P mg/dl	0,10	0,5765

Nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji BUN z markerami biochemicznymi.

Tabela 7. Korelacje z poziomem Kreartyniny

	Współczynnik korelacji	*P*-value
TGF beta M pg/ml	0,30	0,1042
TGF beta M pg/mg K	0,24	0,1890
TGF beta P pg/ml	0,22	0,2419
TGF beta P pg/mg K	0,28	0,1338
NGAL M pg/ml	0,16	0,3759
NGAL M pg/mg K	0,17	0,3474
NGAL P pg/ml	0,11	0,5655
NGAL P pg/mg K	0,09	0,6294
FABP M pg/ml	0,39	0,0305
FABP M pg/mg K	0,35	0,0557
FABP P pg/ml	0,24	0,1887
FABP P pg/mg K	0,23	0,2098
RBP M pg/ml	0,14	0,4374
RBP M pg/mg K	0,20	0,2909
RBP P pg/ml	-0,30	0,0978
RBP P pg/mg K	-0,04	0,8444
Kreatynina M mg/dl	-0,07	0,7050
Kreatynina P mg/dl	-0,20	0,2906

Otrzymano jedną korelacje istotną statystycznie. Ze wzrostem kreatyniny rosła wartość L-FABP M pg/ml

Tabela 8. Korelacje z Na+

	Współczynnik korelacji	*P*-value
TGF beta M pg/ml	0,29	0,1092
TGF beta M pg/mg K	0,15	0,4185
TGF beta P pg/ml	0,31	0,0896
TGF beta P pg/mg K	0,29	0,1103
NGAL M pg/ml	0,18	0,3223
NGAL M pg/mg K	0,01	0,9408
NGAL P pg/ml	0,34	0,0625
NGAL P pg/mg K	0,42	0,0177
FABP M pg/ml	0,10	0,5968
FABP M pg/mg K	0,09	0,6214
FABP P pg/ml	0,20	0,2822
FABP P pg/mg K	0,27	0,1404
RBP M pg/ml	-0,19	0,3029
RBP M pg/mg K	-0,13	0,4921
RBP P pg/ml	-0,17	0,3668
RBP P pg/mg K	0,11	0,5421
Kreatynina M mg/dl	0,07	0,6976
Kreatynina P mg/dl	-0,25	0,1815

Otrzymano jedną korelacje istotną statystycznie. Ze wzrostem Na+ rosła wartość NGAL P pg/mg K.

Tabela 9. Korelacje z K+

	Współczynnik korelacji	*P*-value
TGF beta M pg/ml	0,13	0,4979
TGF beta M pg/mg K	0,21	0,2496
TGF beta P pg/ml	-0,14	0,4527
TGF beta P pg/mg K	-0,05	0,7730
NGAL M pg/ml	0,13	0,4863
NGAL M pg/mg K	0,12	0,5141
NGAL P pg/ml	0,20	0,2777
NGAL P pg/mg K	0,24	0,1953
FABP M pg/ml	-0,10	0,5933
FABP M pg/mg K	0,04	0,8281
FABP P pg/ml	-0,02	0,9345
FABP P pg/mg K	0,09	0,6339
RBP M pg/ml	-0,42	0,0191
RBP M pg/mg K	-0,14	0,4435
RBP P pg/ml	-0,08	0,6574
RBP P pg/mg K	-0,05	0,8088
Kreatynina M mg/dl	-0,13	0,4841
Kreatynina P mg/dl	-0,06	0,7634

Otrzymano jedną korelacje istotną statystycznie. Ze wzrostem K+ malała wartość RBP M pg/ml.

Tabela 10. Korelacje z Cl-

	Współczynnik korelacji	*P*-value
TGF beta M pg/ml	-0,11	0,5420
TGF beta M pg/mg K	-0,11	0,5487
TGF beta P pg/ml	-0,06	0,7488
TGF beta P pg/mg K	0,06	0,7291
NGAL M pg/ml	-0,03	0,8833
NGAL M pg/mg K	-0,10	0,5816
NGAL P pg/ml	0,03	0,8807
NGAL P pg/mg K	0,20	0,2709
FABP M pg/ml	-0,11	0,5655
FABP M pg/mg K	-0,07	0,7085
FABP P pg/ml	0,01	0,9703
FABP P pg/mg K	0,11	0,5456
RBP M pg/ml	-0,31	0,0880
RBP M pg/mg K	-0,29	0,1144
RBP P pg/ml	-0,11	0,5665
RBP P pg/mg K	0,02	0,9154
Kreatynina M mg/dl	0,09	0,6190
Kreatynina P mg/dl	-0,09	0,6395

Nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji Cl -z markerami biochemicznymi.

Tabela 11. Korelacje z st. wg SFU

	Współczynnik korelacji	*P*-value
TGF beta M pg/ml	0,29	0,1092
TGF beta M pg/mg K	0,43	0,0154
TGF beta P pg/ml	0,12	0,5324
TGF beta P pg/mg K	0,09	0,6116
NGAL M pg/ml	0,06	0,7469
NGAL M pg/mg K	0,27	0,1459
NGAL P pg/ml	0,04	0,8178
NGAL P pg/mg K	0,02	0,9266
FABP M pg/ml	0,10	0,5792
FABP M pg/mg K	0,26	0,1598
FABP P pg/ml	0,07	0,6949
FABP P pg/mg K	0,06	0,7469
RBP M pg/ml	0,03	0,8538
RBP M pg/mg K	0,32	0,0801
RBP P pg/ml	-0,08	0,6781
RBP P pg/mg K	-0,05	0,7822
Kreatynina M mg/dl	-0,34	0,0641
Kreatynina P mg/dl	0,02	0,9266

Otrzymano jedną korelacje istotną statystycznie. Ze wzrostem SFU rosła wartość TGF beta 1 M pg/mg K.

2. I kontrola

Tabela 12. Korelacje z AP.

	Współczynnik korelacji	*P*-value
TGF beta P pg/ml	0,03	0,8709
TGF beta P pg/mg K	-0,05	0,7756
NGAL P pg/ml	-0,09	0,6161
NGAL P pg/mg K	-0,09	0,6307
FABP P pg/ml	0,03	0,8690
FABP P pg/mg K	0,14	0,4433
RBP P pg/ml	-0,18	0,3382
RBP P pg/mg K	-0,26	0,1551
Kreatynina mg/dl	0,12	0,5059

Nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji AP z markerami biochemicznymi.

Tabela 13. Korelacje z KK.

	Współczynnik korelacji	*P*-value
TGF beta P pg/ml	0,16	0,3989
TGF beta P pg/mg K	0,11	0,5633
NGAL P pg/ml	0,02	0,8959
NGAL P pg/mg K	0,00	0,9948
FABP P pg/ml	0,01	0,9478
FABP P pg/mg K	0,10	0,5796
RBP P pg/ml	-0,16	0,4021
RBP P pg/mg K	-0,13	0,4815
Kreatynina mg/dl	0,09	0,6132

Nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji KK z markerami biochemicznymi.

Tabela 14. Korelacje z M.

	Współczynnik korelacji	*P*-value
TGF beta P pg/ml	-0,10	0,6100
TGF beta P pg/mg K	0,00	0,9805
NGAL P pg/ml	-0,26	0,1536
NGAL P pg/mg K	-0,16	0,3807
FABP P pg/ml	0,08	0,6518
FABP P pg/mg K	0,06	0,7588
RBP P pg/ml	-0,17	0,3671
RBP P pg/mg K	-0,20	0,2875
Kreatynina mg/dl	-0,09	0,6204

Nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji M z markerami biochemicznymi.

Tabela 15. Korelacje z HI.

	Współczynnik korelacji	*P*-value
TGF beta P pg/ml	-0,13	0,4857
TGF beta P pg/mg K	0,02	0,8997
NGAL P pg/ml	-0,08	0,6860
NGAL P pg/mg K	-0,02	0,9348
FABP P pg/ml	-0,04	0,8330
FABP P pg/mg K	-0,01	0,9369
RBP P pg/ml	0,13	0,4786
RBP P pg/mg K	0,26	0,1521
Kreatynina mg/dl	-0,24	0,2028

Nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji HI z markerami biochemicznymi.

Tabela 16. Korelacje z UPN.

	Współczynnik korelacji	*P*-value
TGF beta P pg/ml	-0,21	0,2518
TGF beta P pg/mg K	-0,20	0,2766
NGAL P pg/ml	-0,13	0,4808
NGAL P pg/mg K	-0,06	0,7455
FABP P pg/ml	-0,48	0,0065
FABP P pg/mg K	-0,43	0,0164
RBP P pg/ml	0,32	0,0835
RBP P pg/mg K	0,11	0,5610
Kreatynina mg/dl	-0,02	0,9269

Otrzymano dwie korelacje istotne statystycznie. Ze wzrostem UPN malały wartości L-FABP

Tabela 17. Korelacje z T1/2

	Współczynnik korelacji	*P*-value
TGF beta P pg/ml	-0,03	0,8680
TGF beta P pg/mg K	0,02	0,8961
NGAL P pg/ml	0,34	0,0578
NGAL P pg/mg K	0,33	0,0701
FABP P pg/ml	0,02	0,9195
FABP P pg/mg K	0,16	0,3896
RBP P pg/ml	0,00	0,9991
RBP P pg/mg K	0,02	0,9200
Kreatynina mg/dl	-0,06	0,7459

Nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji T1/2 z markerami biochemicznymi.

Tabela 18. Korelacje z chemia BUN

	Współczynnik korelacji	*P*-value
TGF beta P pg/ml	0,08	0,6635
TGF beta P pg/mg K	0,00	0,9810
NGAL P pg/ml	0,09	0,6479
NGAL P pg/mg K	0,02	0,9301
FABP P pg/ml	-0,14	0,4392
FABP P pg/mg K	-0,10	0,5742
RBP P pg/ml	-0,25	0,1787
RBP P pg/mg K	-0,24	0,1903
Kreatynina mg/dl	0,11	0,5538

Nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji BUN z markerami biochemicznymi.

Tabela 19. Korelacje z Kreatyniną

	Współczynnik korelacji	*P*-value
TGF beta P pg/ml	0,09	0,6303
TGF beta P pg/mg K	-0,07	0,7265
NGAL P pg/ml	-0,15	0,4249
NGAL P pg/mg K	-0,26	0,1639
FABP P pg/ml	0,12	0,5211
FABP P pg/mg K	0,17	0,3556
RBP P pg/ml	-0,13	0,4981
RBP P pg/mg K	-0,20	0,2844
Kreatynina mg/dl	0,25	0,1774

Nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji Kreatyniny z markerami biochemicznymi.

Tabela 20. Korelacje z Na+

	Współczynnik korelacji	*P*-value
TGF beta P pg/ml	-0,02	0,8989
TGF beta P pg/mg K	0,14	0,4371
NGAL P pg/ml	-0,17	0,3729
NGAL P pg/mg K	-0,21	0,2682
FABP P pg/ml	0,33	0,0713
FABP P pg/mg K	0,18	0,3342
RBP P pg/ml	0,25	0,1730
RBP P pg/mg K	0,22	0,2410
Kreatynina mg/dl	-0,01	0,9713

Nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji Na+ z markerami biochemicznymi.

Tabela 21. Korelacje z K+

	Współczynnik korelacji	*P*-value
TGF beta P pg/ml	-0,41	0,0228
TGF beta P pg/mg K	-0,38	0,0350
NGAL P pg/ml	-0,23	0,2189
NGAL P pg/mg K	-0,19	0,2934
FABP P pg/ml	-0,30	0,0973
FABP P pg/mg K	-0,38	0,0326
RBP P pg/ml	0,27	0,1404
RBP P pg/mg K	0,13	0,4942
Kreatynina mg/dl	0,13	0,4925

Otrzymano trzy korelacje istotne statystycznie. Ze wzrostem K+ malały wartości: TGF beta 1 oraz L-FABP P pg/mg K

Tabela 22. Korelacje z Cl-

	Współczynnik korelacji	*P*-value
TGF beta P pg/ml	-0,15	0,4316
TGF beta P pg/mg K	-0,09	0,6321
NGAL P pg/ml	-0,18	0,3397
NGAL P pg/mg K	-0,15	0,4363
FABP P pg/ml	0,17	0,3522
FABP P pg/mg K	0,16	0,3908
RBP P pg/ml	-0,15	0,4111
RBP P pg/mg K	-0,11	0,5513
Kreatynina mg/dl	-0,01	0,9642

Nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji Cl -z markerami biochemicznymi.

Tabela 23. Korelacje ze st. wg SFU

	Współczynnik korelacji	*P*-value
TGF beta P pg/ml	0,02	0,9007
TGF beta P pg/mg K	-0,06	0,7359
NGAL P pg/ml	0,02	0,9048
NGAL P pg/mg K	-0,06	0,7368
FABP P pg/ml	-0,15	0,4300
FABP P pg/mg K	-0,03	0,8520
RBP P pg/ml	0,23	0,2056
RBP P pg/mg K	0,12	0,5037
Kreatynina mg/dl	0,18	0,3265

Nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji st. wg SFU z markerami biochemicznymi.

3. II kontrola

Tabela 24. Korelacje z AP.

	Współczynnik korelacji	*P*-value
TGF beta P pg/ml	0,11	0,5576
TGF beta P pg/mg K	0,14	0,4432
NGAL P pg/ml	-0,24	0,1988
NGAL P pg/mg K	-0,31	0,0910
FABP P pg/ml	0,10	0,5971
FABP P pg/mg K	0,06	0,7335
RBP P pg/ml	-0,07	0,7224
RBP P pg/mg K	-0,06	0,7422
Kreatynina mg/dl	-0,04	0,8150

Nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji AP z markerami biochemicznymi.

Tabela 25. Korelacje z KK.

	Współczynnik korelacji	*P*-value
TGF beta P pg/ml	0,24	0,1872
TGF beta P pg/mg K	0,20	0,2748
NGAL P pg/ml	-0,23	0,2148
NGAL P pg/mg K	-0,15	0,4253
FABP P pg/ml	-0,26	0,1661
FABP P pg/mg K	-0,24	0,1850
RBP P pg/ml	-0,24	0,1849
RBP P pg/mg K	-0,32	0,0747
Kreatynina mg/dl	0,04	0,8302

Nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji KK z markerami biochemicznymi.

Tabela 26. Korelacje z M.

	Współczynnik korelacji	*P*-value
TGF beta P pg/ml	-0,43	0,0153
TGF beta P pg/mg K	-0,19	0,3029
NGAL P pg/ml	0,16	0,3833
NGAL P pg/mg K	0,15	0,4070
FABP P pg/ml	-0,03	0,8771
FABP P pg/mg K	-0,06	0,7369
RBP P pg/ml	0,10	0,6000
RBP P pg/mg K	0,14	0,4578
Kreatynina mg/dl	-0,08	0,6565

Otrzymano jedną korelacje istotną statystycznie. Ze wzrostem M malała wartość TGF beta 1 M pg/mg

Tabela 27. Korelacje z HI.

	Współczynnik korelacji	*P*-value
TGF beta P pg/ml	-0,28	0,1335
TGF beta P pg/mg K	-0,23	0,2051
NGAL P pg/ml	0,12	0,5076
NGAL P pg/mg K	0,03	0,8533
FABP P pg/ml	0,05	0,7995
FABP P pg/mg K	0,05	0,8090
RBP P pg/ml	0,20	0,2909
RBP P pg/mg K	0,30	0,1000
Kreatynina mg/dl	0,03	0,8776

Nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji HI z markerami biochemicznymi.

Tabela 28. Korelacje z UPN.

	Współczynnik korelacji	*P*-value
TGF beta P pg/ml	-0,25	0,1702
TGF beta P pg/mg K	-0,17	0,3725
NGAL P pg/ml	-0,25	0,1752
NGAL P pg/mg K	-0,23	0,2219
FABP P pg/ml	-0,43	0,0171
FABP P pg/mg K	-0,43	0,0145
RBP P pg/ml	0,30	0,0983
RBP P pg/mg K	0,36	0,0450
Kreatynina mg/dl	-0,05	0,7779

Otrzymano trzy korelacje istotne statystycznie. Ze wzrostem UPN malały wartości L-FABP oraz RBP P pg/mg K

Tabela 29. Korelacje z T1/2

	Współczynnik korelacji	***P*-value**
TGF beta P pg/ml	0,19	0,2994
TGF beta P pg/mg K	0,05	0,7800
NGAL P pg/ml	0,23	0,2190
NGAL P pg/mg K	0,13	0,4815
FABP P pg/ml	0,09	0,6153
FABP P pg/mg K	0,03	0,8843
RBP P pg/ml	-0,11	0,5440
RBP P pg/mg K	-0,17	0,3647
Kreatynina mg/dl	0,12	0,5190

Nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji T1/2 z markerami biochemicznymi.

Tabela 30. Korelacje z BUN

	Współczynnik korelacji	***P*-value**
TGF beta P pg/ml	0,01	0,9732
TGF beta P pg/mg K	0,09	0,6224
NGAL P pg/ml	0,11	0,5644
NGAL P pg/mg K	0,08	0,6609
FABP P pg/ml	0,09	0,6428
FABP P pg/mg K	0,17	0,3473
RBP P pg/ml	-0,09	0,6299
RBP P pg/mg K	-0,02	0,9047
Kreatynina mg/dl	-0,08	0,6751

Nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji BUN z markerami biochemicznymi.

Tabela 31. Korelacje z Kreatynina

	Współczynnik korelacji	*P*-value
TGF beta P pg/ml	-0,08	0,6779
TGF beta P pg/mg K	0,12	0,5112
NGAL P pg/ml	0,05	0,7736
NGAL P pg/mg K	0,09	0,6452
FABP P pg/ml	0,41	0,0209
FABP P pg/mg K	0,38	0,0340
RBP P pg/ml	-0,28	0,1252
RBP P pg/mg K	-0,21	0,2593
Kreatynina mg/dl	-0,12	0,5153

Otrzymano dwie korelacje istotne statystycznie. Ze wzrostem poziomu Kreatyniny rosły wartości L-FABP

Tabela 32. Korelacje z Na+

	Współczynnik korelacji	*P*-value
TGF beta P pg/ml	-0,10	0,5846
TGF beta P pg/mg K	-0,25	0,1663
NGAL P pg/ml	0,09	0,6492
NGAL P pg/mg K	-0,04	0,8140
FABP P pg/ml	-0,13	0,4849
FABP P pg/mg K	-0,20	0,2707
RBP P pg/ml	0,12	0,5143
RBP P pg/mg K	0,04	0,8499
Kreatynina mg/dl	0,29	0,1141

Nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji Na+ z markerami biochemicznymi.

Tabela 33. Korelacje z K+

	Współczynnik korelacji	*P*-value
TGF beta P pg/ml	-0,09	0,6285
TGF beta P pg/mg K	-0,01	0,9369
NGAL P pg/ml	-0,11	0,5685
NGAL P pg/mg K	-0,04	0,8137
FABP P pg/ml	-0,43	0,0158
FABP P pg/mg K	-0,37	0,0425
RBP P pg/ml	0,02	0,9047
RBP P pg/mg K	0,00	0,9905
Kreatynina mg/dl	0,03	0,8759

Otrzymano dwie korelacje istotne statystycznie. Ze wzrostem K+ malały L-FABP P

Tabela 34. Korelacje z Cl-

	Współczynnik korelacji	*P*-value
TGF beta P pg/ml	0,10	0,6013
TGF beta P pg/mg K	0,10	0,6064
NGAL P pg/ml	0,12	0,5251
NGAL P pg/mg K	0,13	0,4879
FABP P pg/ml	0,09	0,6416
FABP P pg/mg K	0,09	0,6364
RBP P pg/ml	0,27	0,1479
RBP P pg/mg K	0,23	0,2144
Kreatynina mg/dl	-0,10	0,5853

Nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji Cl- z markerami biochemicznymi.

Tabela 35. Korelacje ze st. wg SFU

	Współczynnik korelacji	*P*-value
TGF beta P pg/ml	0,27	0,1488
TGF beta P pg/mg K	0,10	0,6085
NGAL P pg/ml	-0,23	0,2109
NGAL P pg/mg K	-0,25	0,1680
FABP P pg/ml	0,00	0,9990
FABP P pg/mg K	-0,02	0,9329
RBP P pg/ml	-0,21	0,2501
RBP P pg/mg K	-0,28	0,1299
Kreatynina mg/dl	0,10	0,5784

Nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji st. wg SFU z markerami biochemicznymi.

Poziomy poszczególnych markerów biochemicznych w odniesieniu do wyników wyjściowych i kontrolnych badań: scyntygraficznego, ultrasonograficznego i histopatologicznego.

1. TGFbeta1

Tabela 15: Średnie wartości TGF beta 1 w moczu z uwzględnieniem wartości wyjściowych badań.

TGF beta1		SFU wyjściowe		UPN wyjściowe			Elder		
		III	IV	<40%	40 - 50%	>50%	I	II	III
M	pg/ml	64,83	113,86	143,38	83,4	111,69	94,54	95,9	156,67
	pg/mg K	164,78	1106,7	471,86	482,94	1233,84	1615,61	897,16	374,44
P	pg/ml	42,47	57,56	105,5	52,24	49,47	38,83	47,07	108,33
	pg/mg K	526,88	264,99	676,99	337,14	273,42	335,8	236,47	549,8
I	pg/ml	37,58	45,41	59,03	43,37	42,02	34,53	39,96	63,33
	pg/mg K	249,55	332,23	254,11	391,07	265,84	128,25	296,9	555,17
II	pg/ml	18,96	33,19	43,15	29,65	28,65	28,5	26,03	50
	pg/mg K	109,1	247,55	348,51	230,43	190,92	149,12	223,08	399,49

Tabela 16: Średnie wartości TGF beta1 w moczu z uwzględnieniem wartości kontrolnych badań.

TGF beta1		SFU kontrolne			UPN kontrolne		
		II	III	IV	<40%	40 - 50%	>50%
M	pg/ml	71,29	94,4	152,76	264,25	111,24	54,43
	pg/mg K	454,08	359,38	1884,15	4021,9	818,27	412,34
P	pg/ml	44,62	49,61	70,69	106,5	57,34	37,63
	pg/mg K	149,98	595,49	377,97	753,53	319,99	246,11
I	pg/ml	38,89	35,01	56,33	62,5	47,7	32,15
	pg/mg K	312,28	270,14	345,74	229,63	362,17	237,98
II	pg/ml	27,43	21,46	39,49	41	35,21	17,82
	pg/mg K	219,85	186,38	232,53	252,55	250,23	144,83

2. NGAL

Tabela 20: Średnie wartości NGAL w moczu z uwzględnieniem wartości wyjściowych badań.

NGAL		SFU wyjściowe		UPN wyjściowe			Elder		
		III	IV	<40%	40 - 50%	>50%	I	II	III
M	pg/ml	640,92	765,36	1214,5	474,26	866,52	474,85	705,33	1903,9
	ng/mg K	3,59	4,77	3,31	2,6	5,99	2,75	5,36	4,56
P	pg/ml	453,19	428,11	849,68	286,46	488,84	173,19	438,01	1077,42
	ng/mg K	1,65	2,69	7,24	2,45	1,9	0,2	1,98	5,8
I	pg/ml	153,24	190,76	73,75	178,11	198,01	84,24	184,97	429,77
	ng/mg K	0,53	1,96	0,27	1,53	1,87	0,58	1,34	6,54
II	pg/ml	116,82	81,31	53,55	95,39	89,26	52,93	104,95	96,23
	ng/mg K	0,5	0,66	0,35	0,67	0,66	0,2	0,81	0,63

Tabela 21: Średnie wartości NGAL w moczu z uwzględnieniem wartości kontrolnych badań.

NGAL		SFU kontrolne			UPN kontrolne		
		II	III	IV	<40%	40 - 50%	>50%
M	pg/ml	709,47	787,81	740,47	1437,7	697,16	672,96
	ng/mg K	3,82	4,21	5,66	8,88	3,98	4,63
P	pg/ml	462,81	424,85	400,78	1051,43	408,83	364,84
	ng/mg K	2,28	3,37	2,06	7,84	2,67	0,98
I	pg/ml	218,59	162,05	145,64	225,55	201,35	137,42
	ng/mg K	2,3	1,63	0,72	0,83	2,21	0,71
II	pg/ml	115,85	60,51	72,38	150,85	96,43	63,53
	ng/mg K	0,78	0,38	0,63	0,9	0,73	0,43

3. L-FABP

Tabela 25: Średnie wartości L-FABP w moczu z uwzględnieniem wartości wyjściowych badań

L-FABP		SFU wyjściowe		UPN wyjściowe			Elder		
		III	IV	<40%	40 - 50%	>50%	I	II	III
M	ng/ml	8,79	17,53	22,65	7,88	20,14	56,41	7,78	25,38
	µg/g K	15,02	274,37	66,53	37,93	358,93	1315,68	55,79	58,67
P	ng/ml	4,56	4,67	22,7	3,87	3,06	1,99	3,57	17,62
	µg/g K	16,1	23,77	167,86	13,93	10,61	2,29	10,67	117,99
I	ng/ml	2,08	3,11	16,53	2,48	1,55	0,93	1,6	12,48
	µg/g K	4,64	16,64	63,49	9,69	11,09	4,69	8,3	67,48
II	ng/ml	1,04	1,79	11,65	0,43	1,28	0,85	0,53	7,57
	µg/g K	3,56	11,35	81,34	3,03	5,78	7,54	4,47	49,41

Tabela 26: Średnie wartości L-FABP w moczu z uwzględnieniem wartości kontrolnych badań.

L-FABP		SFU kontrolne			UPN kontrolne		
		II	III	IV	<40%	40 - 50%	>50%
M	ng/ml	9,89	32,97	32,97	20,78	20,91	4,35
	µg/g K	38,85	610,65	610,65	64,97	325,18	38,17
P	ng/ml	4,98	6,41	6,41	19,43	4,28	2,38
	µg/g K	13,34	40,01	40,01	164,66	15,98	5,03
I	ng/ml	2,78	4,33	4,33	15,2	2,48	1,18
	µg/g K	15,4	19,35	19,35	56,28	14,11	5,12
II	ng/ml	0,83	3,57	3,57	10,3	1,36	0,39
	µg/g K	6,11	19,87	19,87	67,62	6,88	3,13

4. RBP

Tabela 30: Średnie wartości RBP w moczu z uwzględnieniem wartości wyjściowych badań.

RBP		SFU wyjściowe		UPN wyjściowe			Elder		
		III	IV	<40%	40 - 50%	>50%	I	II	III
M	ng/ml	134,6	107,49	37,37	116,86	120,29	90,57	128,93	114,71
	ng/mg K	243,4	794,22	167,5	674,48	725,29	969,63	743,74	266,74
P	ng/ml	70,51	44,42	26,74	41,93	59,37	70,06	54,9	15,14
	ng/mg K	391,54	241,22	99,69	274,92	295,98	547,69	243,74	69,29
I	ng/ml	26,7	23,55	11,02	20,66	28,36	41,88	24,01	6,87
	ng/mg K	202,04	163,74	54	201,48	165,79	317,79	158,44	128,88
II	ng/ml	23,93	8,69	9,26	11,54	12,89	25,81	11,65	1,49
	ng/mg K	128,69	48,17	88,74	64,73	64,86	145,7	68,03	6,88

Tabela 31: Średnie wartości RBP w moczu z uwzględnieniem wartości wyjściowych badań.

RBP		SFU kontrolne			UPN kontrolne		
		II	III	IV	<40%	40 - 50%	>50%
M	ng/ml	124,08	145,33	76,76	23,56	121,63	116,39
	ng/mg K	646,04	561,5	779,01	364,07	809,62	465,41
P	ng/ml	61,98	32,04	46,75	2177	49,46	57,64
	ng/mg K	137,36	500,61	310,28	123,76	300,06	258,15
I	ng/ml	29,71	15,02	23,09	8,02	23,79	28,41
	ng/mg K	223,63	137,11	125,35	29,15	165,27	214,57
II	ng/ml	17,24	7,03	8,54	0,36	11,46	15,75
	ng/mg K	106,07	39,86	29,28	2,33	47,66	114,67