

Žonie Juliannie

AKADEMIA MEDYCZNA W GDAŃSKU

**WPŁYW ZABURZEŃ CZYNNOŚCI PĘCHERZA MOCZOWEGO NA PRZEBIEG
NEFROPATII ZAPOROWEJ U PACJENTÓW Z ZASTAWKĄ CEWKI TYLNEJ**

Rozprawa doktorska

**Promotor:
Dr hab. med. Aleksandra Żurowska**

**Doktorant:
lek. med. Michał Maternik**

Gdańsk 2008

SPIS TREŚCI

Wykaz używanych skrótów.....	5
Wstęp.....	6
a) historia opisu zastawki cewki tylnej.....	6
b) epidemiologia.....	6
c) anatomia i embriologia.....	7
d) kryteria rozpoznania zastawki cewki tylnej.....	8
e) funkcja nerek i metody jej oceny.....	9
f) funkcja pęcherza moczowego i metody jej oceny.....	10
g) uszkodzenie nerek u chłopców z zastawką cewki tylnej.....	11
h) uszkodzenie pęcherza moczowego u chłopców z zastawką cewki tylnej...	12
i) leczenie chirurgiczne pacjentów z zastawką cewki tylnej.....	13
j) leczenie zachowawcze pacjentów z zastawką cewki tylnej.....	14
k) czynniki prognostyczne rozwoju przewlekłej choroby nerek.....	16
l) związek zaburzeń funkcji pęcherza moczowego oraz funkcji nerek.....	16
Cel pracy.....	18
Materiał.....	19
Metody.....	20
a) ocena nasilenia zmian nerkowych oraz dróg moczowych w chwili rozpoznania zastawki cewki tylnej.....	21
b) ocena odległych następstw zastawki cewki tylnej.....	22
c) ocena funkcji pęcherza moczowego.....	26
d) metody statystyczne.....	31
Wyniki.....	32
a) obraz kliniczny w momencie rozpoznania wady.....	32
b) badania funkcji nerek i pęcherza moczowego u chłopców z zastawką cewki tylnej po średnio 8 latach obserwacji.....	37
c) wpływ wieku na charakter obserwowanych zaburzeń pęcherza.....	48
d) czynniki ryzyka rozwoju upośledzonej filtracji kłębuszkowej u chłopców z zastawką cewki tylnej.....	53
e) wpływ wybranych czynników ryzyka na czas wystąpienia upośledzonej filtracji kłębuszkowej.....	54

Spis treści

f) korelacja zaburzeń czynności pęcherza moczowego i funkcji nerek.....	57
Podsumowanie wyników.....	60
Dyskusja.....	62
Wnioski.....	75
Streszczenie.....	76
Piśmiennictwo.....	78

Wykaz używanych skrótów

Wykaz używanych skrótów

BC (<i>bladder capacity</i>)	pojemność pęcherza
CUM	cystouretrografia mikcyjna
EBC (<i>expected bladder capacity</i>)	oczekiwana pojemność pęcherza
eGFR (<i>estimated glomerular filtration rate</i>)	szacowana filtracja kłębuszkowa
EMG	elektromiografia
GFR (<i>glomerular filtration rate</i>)	filtracja kłębuszkowa
ICCS	International Children's Continence Society
K/DOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
NAPRTCS	North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study
NFK	National Kidney Foundation
PChN	Przewlekła Choroba Nerek
Qmax	maksymalny przepływ strumienia moczu
UKM	układ kielichowo-miedniczkowy
ZCT	zastawka cewki tylnej

WSTĘP

Zastawka cewki tylnej (ZCT) jest najczęstszą wadą rozwojową dolnych dróg moczowych u chłopców. Wada ta polega na występowaniu nadmiernie przerośniętych fałdów błony śluzowej cewki moczowej. Fałdy te rozciągają się pomiędzy wzgórkiem nasiennym a przednią ścianą cewki moczowej, powodując utrudnienie w odpływie moczu z pęcherza moczowego [47]. W ostatnich latach dynamiczny rozwój ultrasonograficznej diagnostyki pre- i postnatalnej umożliwił wcześniejsze rozpoznawanie oraz leczenie tej wady. Dzięki niej umieralność noworodków z zastawką cewki tylnej z powodu hipoplazji płuc, powikłań okołoporodowych oraz bakteryjnych powikłań zapalnych zmniejszyła się z 50% do 5% [71]. W piśmiennictwie pojawiły się natomiast obserwacje o występowaniu późnych następstw wady w postaci dysfunkcji pęcherza moczowego oraz rozwoju przewlekłej niewydolności nerek. Pacjenci z ZCT stanowią 1% populacji dzieci leczonych nerkozastępczo. Wydaje się, że mimo wczesnego wykrycia i korekcji tej wady jej konsekwencje pozostają nadal poważne [22], [41], [56].

Historia opisu zastawki cewki tylnej

Pierwsze opisy tej wady można znaleźć w pracy Tolmatschewa z 1870 roku i Landgebecka z 1908 roku dotyczącej litotomii [47]. Kompleksowy opis wady i jej klasyfikację przedstawił Young w 1919 roku. Wyróżnił on trzy typy zastawki cewki tylnej: typ I składający się z dwu płatków odchodzących od dolnego bieguna wzgórka nasiennego i biegnących do przedniej ściany cewki moczowej, typ II składający się z dwu płatków biegnących od górnego bieguna wzgórka nasiennego do szyi pęcherza moczowego i typ III w kształcie przesłony znajdującej się poniżej wzgórka nasiennego [29]. Obecnie wielu badaczy neguje istnienie zastawki typu II z uwagi na fakt, iż często patologia ta występuje wraz z typem I zastawki i jest oceniana jako wtórna do przeszkody pierwotnej [20].

Epidemiologia

Nieprawidłowości układu moczowego stanowią 30% wszystkich wad wrodzonych [38]. Wśród nich zastawka cewki tylnej stanowi najczęstszą wadę podpęcherzową. Częstość występowania ZCT ocenia się na od 1:3000 do 1:8000 urodzeń chłopców [2], [20], [47], [89].

Według amerykańskich danych z raportu NAPRTCS uropatie zaporowe stanowią najczęstszą przyczynę rozwoju przewlekłej choroby nerek u dzieci do 18 roku życia [86]. Część tej populacji osiąga stadium schyłkowej niewydolności nerek w okresie dzieciństwa lub młodości, a roczny koszt leczenia tej grupy pacjentów w Stanach Zjednoczonych wynosi około 1.5 miliarda dolarów [77]. W całej populacji dzieci i dorosłych oczekujących na przeszczep nerki pacjenci z zastawką cewki tylnej stanowią 1 % [71]. Według Polskiego Rejestru Dzieci Leczonych Nerkozastępczo uropatie zaporowe stanowią 12% przyczyn schyłkowej niewydolności nerek u dzieci dializowanych w Polsce. Najczęstszą postacią uropatii zaporowej u chłopców jest zastawka cewki tylnej [98].

Anatomia i embriologia

Cewka moczowa męska stanowi przewód łączący ujście pęcherzowe cewki moczowej z przednim końcem prącia [75]. Anatomicznie dzielimy cewkę moczową na trzy odcinki:

- część sterczową
- część błoniastą
- część gąbczastą.

Natomiast podział kliniczny wyróżnia dwie części cewki moczowej [93]:

- część tylną (część ustalona) obejmującą odcinek od ujścia pęcherzowego cewki do wierzchołka krzywizny przedłonowej
- część przednią (część wolna) obejmującą odcinek od wierzchołka krzywizny przedłonowej cewki do przedniego końca prącia

W piśmiennictwie anglosaskim, nazewnictwo wady ustalono zgodnie z mianownictwem klinicznym jej lokalizacji [29], [78].

Zastawka cewki tylnej jest wadą anatomiczną powstającą w dość wczesnej fazie rozwoju zarodka. Prawidłowy rozwój cewki moczowej przebiega etapami. W pierwszym etapie końcowy odcinek jelita zarodka tworzy kloakę. Kolejny etap stanowi wrastanie przegrody moczowo-odbytowej do kloaki. Dzieli ona ją na dwie części: pierwotną zatokę moczowo-płciową i kanał odbytowo-odbytniczy. Pierwotna cewka moczowa powstaje podczas dojrzewania i różnicowania się części miedniczej zatoki moczowo-płciowej i obejmuje ona odcinek od ujścia pęcherzowego cewki moczowej do wzgórka nasiennego. Część dalsza cewki

moczowej wytwarza się w obrębie prącia. Po wytworzeniu obydwu części dochodzi do ich połączenia i powstaje wtórna cewka moczowa o ostatecznym kształcie [78].

W piśmiennictwie można spotkać kilka teorii tłumaczących powstawanie zastawki cewki tylnej typu I:

- nadmierny przerost prawidłowych fałdów błony śluzowej (Tomatschew 1870)
- pozostałość przegrody moczowo-płciowej (Bazy 1903),
- nieprawidłowa pozycja dystalnej części przewodów śródnerczowych, która powoduje wadliwą migrację komórek. Skutkuje to powstaniem fałdów błony śluzowej rozciągniętych między wzgórkiem nasiennym a przednią ścianą cewki moczowej. (Stephens 1983).

Powstawanie zastawki typu III związane jest z mechanizmem nieprawidłowego połączenia pierwotnej cewki moczowej z częścią dalszą, wytwarzającą się w obrębie prącia [47].

Kryteria rozpoznania zastawki cewki tylnej

Wraz z upowszechnieniem prenatalnych badań ultrasonograficznych zmienił się trend w rozpoznawaniu wady zastawki cewki tylnej na świecie [47]. U większości pacjentów możliwe jest wysunięcie podejrzenia uropatii zaporowej przed urodzeniem, co pozwala na szybką interwencję chirurgiczną. Jednak efekt przeszkody podpęcherzowej w postaci zmian w obrazie górnych dróg moczowych nie zawsze jest widoczny w okresie prenatalnym z uwagi na dość szerokie spektrum konsekwencji wady: od masywnego wodonercza i skrajnie upośledzonej funkcji nerek do prawidłowego funkcjonowania nerek i niewielkich dysfunkcji pęcherza [47]. W przypadku istnienia znacznego stopnia przeszkody podpęcherzowej po urodzeniu stwierdza się powiększenie pęcherza moczowego, kropelkowe oddawanie moczu lub przerywany strumień moczu, częste gwałtowne pogorszenia stanu pacjenta z powodu niewydolności nerek lub infekcji układu moczowego [91].

Złotym standardem w rozpoznaniu zastawki cewki tylnej pozostaje od lat cystoureterografia mikcyjna, z typowym obrazem w projekcji skośnej poszerzenia cewki tylnej z ubytkiem kontrastu w okolicy wzgórka nasiennego. Ubytek ten

odpowiada płątkom zastawki [28]. W badaniu tym możliwa jest również ocena obecności refluksu pęcherzowo-moczowodowego, uchyłków pęcherza oraz beleczkowania pęcherza spowodowanego przerostem jego ściany [10], [28]. Podczas postnatalnego badania ultrasonograficznego można stwierdzić zmiany sugerujące występowanie przeszkody podpęcherzowej: wodonercze, przerost ściany pęcherza moczowego, uchyłki pęcherza moczowego [94]. Użycie ultrasonograficznych środków cieniujących i przekroczenia ocena cewki moczowej pozwala na bezpośrednią ocenę i rozpoznanie przeszkody podpęcherzowej [11], [15]. Duże rozpowszechnienie prenatalnych badań ultrasonograficznych pozwoliło w ostatnich latach na szybsze wysunięcie podejrzenia wady i co za tym idzie jej wcześniejszą diagnostykę i leczenie. Mimo to nadal istnieje grupa chorych, u których rozpoznanie stawiane jest w późniejszym okresie życia [81]. U pacjentów z późną prezentacją ZCT stwierdzane są zaburzenia w oddawaniu moczu pod postacią moczenia nocnego (67%), częstego oddawania moczu (60%) oraz krwinkomoczu (30%) [81].

Funkcja nerek i metody jej oceny

Nerki stanowią narząd parzysty zlokalizowany w jamie brzusznej w przestrzeni zaotrzewnowej w okolicy lędźwiowej po obu stronach kręgosłupa [75]. Funkcjonalnie odpowiadają one za wydalanie produktów przemiany materii, utrzymanie równowagi kwasowo-zasadowej i wodno-elektrolitowej, pełnią również funkcję narządu wydzielania wewnętrznego [4]. Nerki podejmują działanie już w drugiej połowie ciąży, produkując mocz stanowiący 90% objętości płynu owodniowego [78]. Z tego powodu rozwój nefropatii zaporowej u pacjentów z zastawką cewki tylnej rozpoczyna się w życiu płodowym [72]. Działanie czynnika uszkadzającego na tak wczesnym etapie rozwoju prowadzi do zaburzeń rozwoju i wzrostu nerek [51]. Podczas prawidłowego rozwoju w okresie życia płodowego dochodzi do zwiększania liczby nefronów i ich dojrzewania oraz do dojrzewania komórek cewek nerkowych. Proces ten ulega opóźnieniu i zaburzeniu przy występowaniu przeszkody w odpływie moczu [12].

Pomiar filtracji kłębuszkowej i funkcji kanalików nerkowych stanowi kluczowy element w ocenie funkcji nerek. Najpowszechniej używanym klinicznie sposobem oceny filtracji kłębuszkowej jest obliczanie klirensu endogennej

kreatyniny na podstawie formuły Schwartz'a [85]. Jednak obecnie w piśmiennictwie pojawił się pogląd, iż filtrację kłębuszkową można oceniać dokładniej przy pomocy endogennego białka jakim jest cystatyna C [26]. Uszkodzenie kłębuszków nerkowych monitoruje się poprzez oznaczenie albuminurii. Funkcję kanalików nerkowych bada się między innymi poprzez ocenę zdolności do zagęszczania moczu oraz ocenę możliwości resorbcyjnej białek drobnocząsteczkowych, filtrowanych w kłębuszkach nerkowych, a podlegających zwrotnemu wchłanianiu w kanalikach nerkowych [16].

Stopień uszkodzenia nerek klasyfikuje się zgodnie z amerykańskimi zaleceniami NKF- KDOQI Guidelines (National Kidney Foundation- Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) [48]. W klasyfikacji tej parametrami stratyfikującymi do poszczególnych stadiów przewlekłej choroby nerek są: wielkość filtracji kłębuszkowej, obraz radiologiczny nerek oraz obecność zmian biochemicznych w badaniu ogólnym moczu.

Funkcja pęcherza moczowego i metody jego oceny

Pęcherz moczowy jest narządem nieparzystym zlokalizowanym w miednicy mniejszej ku tyłowi od spojenia łonowego [75]. Jego funkcja polega na gromadzeniu moczu stale spływającego z nerek przez miedniczki i moczowody oraz okresowym jego wydalaniu przez cewkę moczową [47]. Pęcherz podejmuje działanie w życiu płodowym wraz z rozpoczęciem produkcji moczu [78]. W przebiegu uropatii zaporowej dochodzi do uszkodzenia pęcherza i zmian w jego morfologii już podczas życia płodowego [12]. Zmiany morfologiczne pod postacią pogrubienia ściany pęcherza, obecności uchyłków, a w skrajnych przypadkach przerwanie ciągłości ściany pęcherza są obserwowane in utero przy pomocy badania ultrasonograficznego [45]. W tym czasie można również obserwować zmiany w funkcjonowaniu pęcherza polegające na zwiększeniu objętości pęcherza, zmniejszeniu ilości cykli napełniania i opróżniania pęcherza oraz niekompletnym opróżnianiu pęcherza podczas mikcji [45].

Podczas oceny funkcji pęcherza po urodzeniu bada się dwie fazy czynności pęcherza [45]:

- fazę gromadzenia moczu – podczas której ocenia się zdolność do trzymania moczu, objętość moczu jaka może zostać zgromadzona w

pęcherzu oraz ciśnienia jakim poddawane są ściany pęcherza podczas jego gromadzenia,

- fazę mikcji – podczas której ocenienia jest liczba mikcji, objętość wydalonego moczu, ciśnienia jakie panują w pęcherzu podczas mikcji oraz zaleganie moczu po mikcji.

zaburzenia w przebiegu uropatii zaporowej dotyczą obu faz czynności pęcherza i wpływają na stan górnych dróg moczowych [31], [41], [77]. Współczesna klasyfikacja zaburzeń czynności pęcherza moczowego została opracowana w ostatnich latach przez zespół ekspertów - Standardization Committee of the International Children's Continence Society [68]. Zaburzenia te oceniane są na podstawie dziennika mikcji i badania urodynamicznego, a u najmłodszych dzieci na podstawie protokołu czterogodzinnej obserwacji mikcji, zaproponowanego przez Holmdahl [38].

Uszkodzenie nerek u chłopców z zastawką cewki tylnej

Uszkodzenie nerek spowodowane istnieniem przeszkody w odpływie moczu, nazwane nefropatią zaporową rozpoczyna się we wczesnych etapach życia płodowego. Stworzono kilka modeli zwierzęcych uropatii zaporowej, jednak z uwagi na różnice w rozwoju ontogenetycznym i czas sztucznego wytworzenia przeszkody, nie ma możliwości pełnego przełożenia obserwowanych zmian na organizmy ludzkie [13], [62]. Zmiany obserwowane w nerkach u zwierząt eksperymentalnych dotyczyły zmniejszenia liczby czynnych nefronów szczególnie w rdzeniu nerek [95], nasilonej apoptozy komórek cewek nerkowych [49], zmian dysplastycznych nerek oraz wodonercza, spowodowanych zaburzeniami w odpływie moczu [87], [96].

Wydaje się, że mimo usunięcia przeszkody podpęcherzowej uszkodzenie nerek u pacjentów z zastawką cewki tylnej może postępować. Progresję zmian wiąże się z obecnością odpływów pęcherzowo-moczowodowych oraz epizodami bakteryjnego ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek prowadzącego do powstawania blizn nerkowych, czyli zastępowania prawidłowej tkanki nerkowej przez zmiany pozapalne będące zejściem procesów naprawczych [35], [67]. Kolejnym mechanizmem mogącym prowadzić do pogarszania funkcji jest nadmierne obciążenie pozostałych kłębuszków nerkowych pracą filtracyjną [33].

Według niektórych autorów aż 30% pacjentów po leczeniu zastawki cewki tylnej ma klirens kreatyniny poniżej 80ml/1.73m²/min w okresie do 18 roku życia [20], [71]. Dane z piśmiennictwa niewiele mówią na temat dorosłych leczonych z powodu zastawki cewki tylnej w dzieciństwie. W publikacji Holmdhal i Sillen oceniono na podstawie ankiety losy 19 pacjentów z tym schorzeniem. Średni wiek grupy badanej wynosił 36 lat. U ponad 50 % stwierdzono upośledzenie funkcji nerek, w tym 6 wymagało leczenia nerkozastępczego [39]. Badania te sugerują ciągłą progresję zmian nerkowych u tych pacjentów.

Uszkodzenie pęcherza moczowego u chłopców z zastawką cewki tylnej

W okresie prenatalnym utrudnione opróżnianie pęcherza moczowego spowodowane przeszkodą w postaci zastawki cewki tylnej skutkuje przerostem ściany pęcherza i obecnością uchyłków w jego ścianie [45]. Zmiany te, obserwowane w prenatalnych badaniach ultrasonograficznych, wraz ze zmianami w górnych drogach moczowych pod postacią poszerzenia układu wyprowadzającego mocz i podwyższeniem echogeniczności miąższu kory nerek sugerują istnienie zastawki cewki tylnej [45]. W okresie postnatalnym funkcja pęcherza moczowego może nadal pozostać zaburzona, pomimo usunięcia przeszkody w odpływie moczu [18], [40]. Niektórzy autorzy sugerują, że częstość tych zaburzeń jest bardzo wysoka i nawet 75% wszystkich pacjentów z zastawką cewki tylnej ujawnia dysfunkcje pęcherza [17], [40].

Według klasycznego podziału zaburzeń mikcji u pacjentów z zastawką cewki tylnej opisano różne typy zaburzeń czynności pęcherza:

- pęcherz nadreaktywny (overactive bladder) – charakteryzujący się prawidłową pojemnością z obecnymi podczas wypełniania pęcherza w badaniu urodynamicznym nagłymi wzrostami ciśnienia śródpęcherzowego, objawiający się klinicznie nagłym parciem na mocz lub wyciekami moczu,
- pęcherz o obniżonej podatności (low compliance bladder) - charakteryzujący się obniżoną pojemnością z obserwowanym liniowym wzrostem ciśnienia śródpęcherzowego podczas wypełniania pęcherza w badaniu urodynamicznym i stałym wysokim ciśnieniem śródpęcherzowym,
- pęcherz niedoczynny (underactive bladder) - charakteryzujący się zwiększoną w stosunku do prawidłowej pojemnością z niskimi ciśnieniami

podczas wypełniania pęcherza i mikcji w czasie badania urodynamicznego i
znamiennym zaleganiem moczu po mikcji

Obecnie w piśmiennictwie prowadzona jest dyskusja, czy powyższe zaburzenia są odrębnymi jednostkami, czy kolejnymi fazami naturalnego przebiegu schorzenia [3], [40], [64]. Część autorów sugeruje zwiększanie się z wiekiem ilości pacjentów z niedoczynnym pęcherzem moczowym [17], [18], [19]. Kok i współpracownicy dowodzili, że w modelach zwierzęcych zaburzenia czynności pęcherza wywołane przeszkodą podpęcherzową przebiegają fazami - od nadmiernej kurczliwości mięśnia wypieracza, poprzez fazę stabilizacji do obniżenia jego kurczliwości. Jednocześnie obserwowali liniowy wzrost podatności pęcherza, będącej stosunkiem zmian ciśnienia panującego w pęcherzu w czasie wypełniania do zmian jego objętości [54]. W modelu tym przeszkoda w odpływie moczu wytworzona została po urodzeniu zwierząt, co utrudnia bezpośrednie odniesienie do pacjentów z zastawką cewki tylnej, u których przeszkoda wpływa na rozwijający się pęcherz w trakcie życia płodowego.

Leczenie chirurgiczne zastawki cewki tylnej.

Istnieje kilka metod leczenia chirurgicznego wady układu moczowego pod postacią zastawki cewki tylnej. Wiek w czasie rozpoznania i stan górnych dróg moczowych należą do podstawowych czynników wpływających na wybór metody postępowania [47]. Opcje leczenia postnatalnego to:

- pierwotna przezcewkowa resekcja zastawki cewki tylnej,
- czasowe wytworzenie przetoki pęcherzowo-skórnej z odroczoną resekcją zastawki,
- czasowe wytworzenie przetok moczowodowo-skórnych końcowych lub z zachowanym spływem moczu do pęcherza z odroczoną resekcją zastawki [47].

Prace porównujące poszczególne metody leczenia chirurgicznego i ich wpływ na długofalowe rokowanie co do funkcji nerek i pęcherza nie dają jednoznacznych odpowiedzi [14], [30], [66], [88], [92]. Zdecydowana większość autorów uważa, iż rodzaj leczenia nie ma bezpośredniego wpływu na funkcję nerek [30], [34], [66]. Większe kontrowersje budzi natomiast wpływ pierwotnego

leczenia chirurgicznego zastawki cewki tylnej na funkcję pęcherza moczowego. Część autorów dowodzi, że likwidacja przeszkody podpęcherzowej i umożliwienie spływu moczu drogami anatomicznymi poprawia funkcję pęcherza w dalszym rokowaniu, poprzez możliwość jego cyklicznego napełniania i opróżniania podczas mikcji [14], [29], [88]. Poparciem dla tej tezy jest obserwacja dokonana u pacjentów z zastawką cewki tylnej po przeszczepieniu nerki: lepsza funkcja graftu była obserwowana u pacjentów po mniejszej ilości zabiegów operacyjnych na drogach moczowych [7]. Inni natomiast nie widzą takiej zależności [30], [66], [92].

Kwestią dyskusyjną wśród badaczy zajmujących się problemem pacjentów z zastawką cewki tylnej jest interwencja prenatalna [34], [43]. Miniaturyzacja sprzętu endoskopowego i coraz doskonalsza technika umożliwia nie tylko nadłonowe odbarczenie pęcherza u płodu, ale również laserowe usunięcie zastawki cewki tylnej [43]. Wiąże się to jednak z dużą liczbą poronień (około 43% w badaniach Holmsa), jednocześnie nie wykazano poprawy rokowania co do funkcji nerek i pęcherza [43]. Prawdopodobnie było to związane z czasem usunięcia przeszkody bądź wykonania odbarczenia pęcherza, gdyż średni wiek płodu podczas zabiegu wynosił 22 tygodnie, a czas zakończenia organogenezy nerek datuje się na około 12 tydzień ciąży [34], [43], [78].

Postępowanie chirurgiczne w tej grupie pacjentów często nie jest zakończone, mimo usunięcia przeszkody i odtworzenia anatomicznego spływu moczu. Dość powszechnym problemem u pacjentów z zastawką cewki tylnej jest obecność jednostronnego bądź obustronnego odpływu pęcherzowo-moczowodowego. Częstość występowania odpływu oceniana jest na 50 do 90% pacjentów [35], [47], [67]. W skrajnych przypadkach obecności małych niepodatnych pęcherzy moczowych konieczne jest wykonanie ich augmentacji z wykorzystaniem poszerzonych moczowodów lub fragmentów przewodu pokarmowego. Zabiegi te wykonywane są celem obniżenia ciśnień panujących w drogach moczowych i uzyskania zbiornika o odpowiedniej objętości.

Leczenie zachowawcze pacjentów z zastawki cewki tylnej

Pacjenci z zastawką cewki tylnej wymagają stałej opieki i kontroli od urodzenia. Wysłunięcie podejrzenia tej wady obliuguje lekarza do przeprowadzenia interwencji czasowego odbarczenia pęcherza moczowego przy pomocy cewnika

umieszczanego przezcewkowo w pęcherzu moczowym [47], [89]. Po leczeniu chirurgicznym wady pacjenci wymagają dalszego ścisłego monitorowania i leczenia, z uwagi na częste występowanie odpływu pęcherzowo-moczowodowego oraz zakażeń układu moczowego, których konsekwencją są blizny nerkowe [35], [67]. Kolejnym problemem w leczeniu długofalowym tych pacjentów są utrzymujące się zaburzenia funkcji pęcherza moczowego. Rodzaj zaburzeń czynności pęcherza moczowego determinuje postępowanie lecznicze. W przypadku nadreaktywności pęcherza moczowego, jak i małej podatności pęcherza, stosuje się leki hamujące czynność skurczową mięśnia wypieracza [50]. Stosowane w tym przypadku leki antycholinergiczne to: oksybutynina, tolterdina i solifenacyna. Działanie tych leków polega na blokowaniu receptorów cholinergicznego układu przywspółczulnego zlokalizowanych w dnie pęcherza, odpowiadających za wywołanie reakcji skurczowej mięśnia wypieracza. Kolejną grupę leków stanowią preparaty alfa-adrenolityczne takie jak: doksazosyna i tamsulosyna. Obniżają one napięcie mięśnia zwieracza wewnętrznego cewki moczowej poprzez blokadę receptorów alfa układu współczulnego [73]. Nadmierne napięcie tego mięśnia związane jest z przerostem szyi pęcherza moczowego i blokiem w odpływie moczu. W przypadku niedoczynności pęcherza moczowego i dużego zalegania moczu wielu autorów postuluje wprowadzenie czystego przerywanego cewnikowania [17], [42], [50], lub cewnikowania nocnego mającego zabezpieczać pęcherz przed nadmiernym rozciąganiem i pogłębianiem tej patologii [53]. Z tym problemem związana jest również poliuria występująca u części pacjentów z zastawką cewki tylnej. Nadmierna ilość produkowanego moczu związana jest z upośledzeniem czynności kanalików nerkowych i ich funkcji resorbcyjnej [21], [53]. W ostatnich latach pojawiły się doniesienia o możliwości leczenia tego zaburzenia poprzez podawanie analogu wazopresyny jakim jest desmopresyna [65].

Szczególną podgrupą pacjentów wśród chłopców z zastawką cewki tylnej są chorzy z cechami przewlekłej choroby nerek. Progresja PChN związana jest z powstawaniem kolejnych zaburzeń wymagających monitorowania i leczenia takich jak: nadciśnienie tętnicze, niedokrwistość, zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej i kwasowo-zasadowej. Końcowym etapem tego procesu jest schyłkowa niewydolność nerek wymagająca leczenia nerkozastępczego w postaci

dializoterapii, bądź przeszczepu nerki. Spowalnianie tego procesu polega na likwidacji czynników ryzyka jakimi są zakażenia układu moczowego, nadciśnienie tętnicze, albuminuria oraz leczenie nefroprotektoryjne od najwcześniejszych stadiów przewlekłej choroby nerek [58].

Czynniki prognostyczne rozwoju przewlekłej choroby nerek

W piśmiennictwie światowym podejmowane są próby identyfikacji czynników prognostycznych rozwoju przewlekłej choroby nerek w tej grupie pacjentów. W badaniach Oliveiry i wsp. prześledzono prospektywnie od urodzenia przez średnio 72 miesiące losy 22 pacjentów z zastawką cewki tylnej. Jako niezależne czynniki ryzyka rozwoju przewlekłej choroby nerek wykazano małowodzie, konieczność zastosowania oddechu wspomaganego po urodzeniu, poziom mocznika wyższy niż 40mg/dl i obustronny odpływ pęcherzowo-moczowodowy [69]. Ylinen i współpracownicy po średnim okresie obserwacji 12,5 roku zidentyfikowali podwyższony poziom kreatyniny w surowicy w pierwszym roku życia i zakażenia układu moczowego jako czynniki ryzyka rozwoju przewlekłej niewydolności nerek. Podwyższony poziom kreatyniny w pierwszym roku życia jako zły czynnik rokowniczy potwierdzono również w pracach innych autorów [17], [59], [71]. Kolejnym wymienionym czynnikiem prognostycznym wczesnego uszkodzenia nerek według Bajpaja może być podwyższona aktywność reninowa osocza [5].

Związek zaburzeń funkcji pęcherza oraz funkcji nerek

Mimo dużej liczby publikacji na temat zaburzeń czynności pęcherza moczowego w grupie pacjentów z zastawką cewki tylnej niewiele z nich odnosi się do jej wpływu na rozwój i przebieg przewlekłej choroby nerek. Dane opublikowane przez Lopez Pereira i współpracowników wskazują na częstszą obecność pęcherzy o obniżonej podatności i pęcherzy niedoczynnych u pacjentów z upośledzoną funkcją nerek.[60] Nieco odmienny pogląd prezentuje Ghanem stwierdzając, że pacjenci z obniżoną podatnością pęcherza i pacjenci z pęcherzami nadreaktywnymi mają gorszą funkcję nerek [31].

Mimo ciągle prowadzonych badań znajomość historii naturalnej przebiegu zastawki cewki tylnej u chłopców, którzy przeżyli okres niemowlęcy, jest niepełna.

Nie wiadomo jaka część chorych będzie narażona na rozwój zaburzeń funkcji nerek oraz zaburzeń czynności pęcherza. Ponadto nieznany jest wpływ zaburzeń pęcherza na przebieg uropatii zaporowej. Z uwagi na niewielką ilość doniesień, różnice w prezentowanych danych oraz fakt, iż czynność nerek i pęcherza moczowego w tej grupie pacjentów może być skutecznie monitorowana i modyfikowana leczeniem farmakologicznym, wydaje się celowe podejmowanie dalszych badań w tym zakresie.

Wyjaśnienie tych złożonych problemów może przyczynić się do lepszej opieki nefrologicznej i urologicznej nad tą grupą pacjentów, prowadząc do poprawy ich jakości życia i odległego rokowania.

CEL PRACY

U chłopców urodzonych z zastawką cewki tylnej, mimo korekcji przeszkody anatomicznej, stwierdza się uszkodzenie nerek oraz pęcherza moczowego, objawiające się rozwojem przewlekłej choroby nerek oraz występowaniem dysfunkcji pęcherza moczowego.

Celem pracy jest ocena:

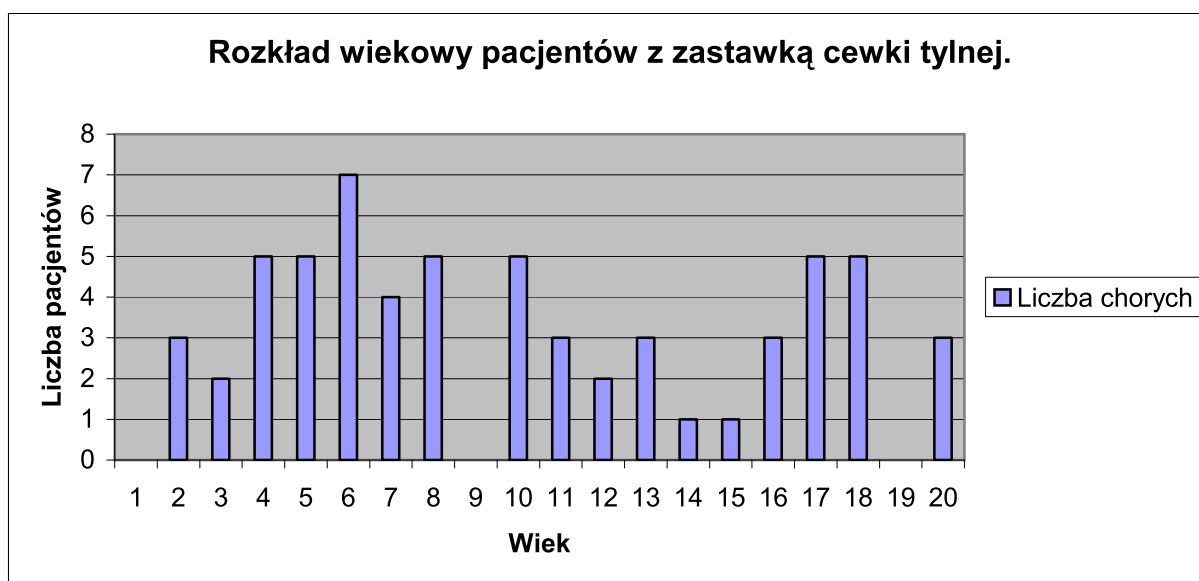
- występowania odległych skutków zastawki cewki tylnej w postaci: upośledzonej funkcji nerek oraz zaburzeń funkcji pęcherza moczowego
- czynników wpływających na ich powstanie
- związku pomiędzy występowaniem zaburzeń funkcji pęcherza, a rozwojem upośledzenia funkcji nerek.

MATERIAŁ

Grupę badaną stanowiło 62 chłopców z zastawką cewki tylnej znajdujących się pod opieką Kliniki Chorób Nerek i Nadciśnienia Dzieci i Młodzieży Akademii Medycznej w Gdańsku.

Średni wiek pacjentów w chwili przeprowadzenia analizy wynosił $10,04 \pm 5,64$ lat (zakres od 2 do 20 lat). Rycina 1

Rycina 1 Rozkład wiekowy pacjentów z zastawką cewki tylnej w badanej grupie.



METODY

W grupie badanej poszukiwano odległych następstw zastawki cewki tylnej w postaci zaburzeń funkcji nerek oraz czynności pęcherza moczowego. Czas wykonania badań wynosił średnio $8,6 \pm 5,1$ lat (zakres od 2 do 20 lat) od rozpoznania wady.

Zaburzenia funkcji nerek rozpoznawano na podstawie obecności obniżonej filtracji kłębuszkowej i/lub cech przewlekłej choroby nerek.

Analizowano ponadto wpływ wybranych parametrów klinicznych obecnych w chwili rozpoznania ZCT (zmiany echostruktury nerek, stopień nasilenia wodonercza, stopień nasilenia refluksu pęcherzowo-moczowodowego, stopień asymetrii funkcji nerek, rodzaj pierwotnego zabiegu operacyjnego) na częstość występowania oraz czas ujawnienia się zaburzeń funkcji nerek. Stopień uszkodzenia nerek oraz dróg wyprowadzających mocz w chwili rozpoznania ZCT oceniano retrospektywnie na podstawie pierwszych wykonanych badań ultrasonograficznych, ureterocystograficznych oraz scyntygraficznych.

Zaburzenia funkcji pęcherza rozpoznawano na podstawie obecności zaburzeń mikcji oraz nieprawidłowości stwierdzanych w badaniach urodynamicznych obejmujących badania uroflowmetryczne oraz cystometrię wodną i cystometrię mikcyjną. Ewolucję zaburzeń pęcherza w czasie oceniano porównując częstość występowania poszczególnych typów dysfunkcji pęcherza w dwóch grupach wiekowych, u chłopców poniżej 10 roku życia (średni wiek 6,44 lat) oraz powyżej 10 roku (średni wiek 15,8 lat).

Ocena nasilenia zmian nerkowych oraz dróg wyprowadzających w chwili rozpoznania zastawki cewki tylnej

Badanie ultrasonograficzne

Badaniem ultrasonograficznym oceniano liczbę nerek, ich wielkość, echostrukturę miąższu oraz stopień poszerzenia układu kielichowo-miedniczkowego i moczowodów.

- a) liczba nerek
- b) wielkość nerek – pomiary dokonywane były w położeniu dziecka na brzuchu. Długość i szerokość nerki mierzona była na wysokości wnęki w najszerszym miejscu.
- c) echostruktura nerek – oceniano zachowanie zróżnicowania korowo-rdzeniowego, echogeniczność kory oraz piramid. Przyjęto za obraz prawidłowy zachowanie zróżnicowania korowo-rdzeniowego, echogeniczność kory niższą od echogeniczności wątroby oraz obecność piramid nerkowych o kształcie zbliżonym do trójkąta [61], [82], [90].
- d) stopień poszerzenia układu kielichowo-miedniczkowego - układ kielichowo-miedniczkowy uznawano za nieposzerzony w przypadku nie uwidocznienia kielichów, ani miedniczki nerkowej [25]. Patologię układu kielichowo-miedniczkowego kwalifikowano według skali Society for Fetal Urology definiując jako wodonercze poszerzenie miedniczki w wymiarze przednio-tylnym powyżej 10mm [25]. Badania ultrasonograficzne nerek przeprowadzono w Pracowni Ultrasonograficznej Kliniki Chorób Nerek i Nadciśnienia Dzieci i Młodzieży Akademii Medycznej w Gdańsku.

Badania ureterocystograficzne (CUM)

Cystoureterografia jest badaniem radiologicznym polegającym na ocenie pęcherza i cewki moczowej podczas wypełniania i mikcji. Środek kontrastowy podawany jest przez cewnik umieszczony w pęcherzu. Stanowi ono złoty standard w diagnostyce zastawki cewki tylnej z typowym obrazem ubytku cienia na granicy cewki błoniastej i opuszkowej z poszerzeniem moczowej jej światła powyżej miejsca zwężenia. W badaniu tym oceniano również obecność odpływu

pęcherzowo-moczowodowego w pierwszym badaniu CUM i sklasyfikowano go zgodnie z pięciostopniową międzynarodową skalą nasilenia [8].

Badania scyntygraficzne

Podczas wyjściowego badania scyntygraficznego ze znacznikiem ^{99m}Tc -DTPA oceniano względną funkcję nerek celem określenia występowania ewentualnych zmian dysplastycznych. Asymetria filtracji kłębuszkowej uznawana była za znamiennej gdy różnica względnej funkcji nerek przekraczała 10% [8].

Ocena odległych następstw zastawki cewki tylnej

Uszkodzenie funkcji nerek

Wielkość filtracji kłębuszkowej

Najczęściej używanym wskaźnikiem funkcji nerek jest wielkość filtracji kłębuszkowej (GFR). Do oceny filtracji kłębuszkowej zastosowano formułę zaproponowaną przez Schwartza [85], biorącą pod uwagę wysokość ciała dziecka i poziom kreatyniny w osoczu krwi oraz formułę Fillera wykorzystującą poziom cystatyny C w osoczu krwi.

Formuła Schwartza.

Zależność pomiędzy filtracją kłębuszkową, a wzrostem (cm) i kreatyniną (mg/dl) wyraża się wzorem:

$$\text{GFR} = k \times \text{wzrost} / \text{stężenie kreatyniny w osoczu}$$

gdzie k jest współczynnikiem korekcji zależnym od wieku pacjenta [83] i przyjmuje wartości:

- 0,33mg/dl dla noworodków z masą urodzeniową poniżej 2500g
- 0,45mg/dl dla dzieci od urodzenia do 18 miesiąca
- 0,55mg/dl dla chłopców od 18 miesięcy do 13 lat
- 0,7mg/dl dla chłopców powyżej 13 lat

Wielkość wyliczonej z poziomu kreatyniny filtracji kłębuszkowej e-GFR jest zależna od wieku, płci, masy mięśniowej oraz obecności stanu zapalnego.

Za poziom prawidłowy przyjęto eGFR > 90ml/1,73 m² powierzchni ciała dla dzieci powyżej pierwszego roku życia [84].

Oznaczenia poziomu kreatyniny w surowicy krwi i w moczu wykonywano metodą Jaffe'go aparatem Architect c8000 firmy Abbot Laboratories w Centralnym Laboratorium Klinicznym Akademii Medycznej w Gdańsku.

Formuła Fillera.

Filler i wsp. przedstawił zależność pomiędzy poziomem cystatyny C w surowicy krwi, a filtracją kłębuszkową [26]. Zależność ta wyraża się wzorem:

$$\log(\text{GFR})=1,962+[1,123*\log(1/\text{cystatyna C})]$$

Wielkość wyliczonej z poziomu cystatyny C filtracji kłębuszkowej e-GFR jest niezależna od płci, masy mięśniowej, obecności stanu zapalnego oraz wieku dla dzieci powyżej 1 roku życia [26], [27].

Oznaczenia poziomu cystatyny C w surowicy krwi wykonywano w Centralnym Laboratorium Klinicznym Akademii Medycznej w Gdańsku metodą immunonefelometryczną za pomocą testu N Latex Cystatic C i aparatu firmy Dade Behring.

Białkomocz kłębuszkowy

Celem oceny wielkości białkomoczu kłębuszkowego, markera uszkodzenia bariery filtracyjnej, zastosowano wskaźnik stężenia albuminy/kreatyniny w pojedynczej próbce moczu [44]. Wartość referencyjna tego wskaźnika wynosi poniżej 30mg/g kreatyniny [1], [36], [48].

Oznaczenie poziomu albumin w moczu przeprowadzono metodą immunologiczną z użyciem poliklonalnych przeciwciał przeciwko ludzkim albuminom aparatem Architect c8000 firmy Abbot Laboratories w Centralnym Laboratorium Klinicznym Akademii Medycznej w Gdańsku.

Ocena funkcji kanalika nerkowego

Celem oceny funkcji kanalików nerkowych zastosowano wskaźnik stężenia Beta2-mikroglobuliny/kreatyniny w pojedynczej próbce moczu. Beta2-mikroglobulina jest proteiną o małej masie cząsteczkowej, całkowicie filtrowaną w kłębuszkach nerkowych i resorbowaną w kanaliku proksymalnym. Przy uszkodzeniu kanalika proksymalnego poziom wskaźnika ulega podwyższeniu [9]. Wartość referencyjna tego wskaźnika wynosi poniżej 0,35mg/mol kreatyniny. Oznaczenie poziomu Beta2- mikroglobuliny w moczu dokonano przy użyciu testu Quanita Beta2 – microglobulin.

Ocena stopnia uszkodzenia funkcji nerek

Zgodnie z zaleceniami National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NFK K/DOQI) Guidelines uszkodzenie funkcji nerek klasyfikuje się w pięciostopniowej skali Przewlekłej Choroby Nerek (PChN) [48], [37].

Przewlekła choroba nerek – uszkodzenie nerek trwające co najmniej 3 miesiące i manifestujące się strukturalnymi zmianami w budowie i/lub funkcji z lub bez obniżenia filtracji kłębuszkowej.

Manifestacja przewlekłej choroby nerek:

- zmiany patomorfologiczne,
- obecność nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych krwi lub moczu związanych z funkcją nerek,
- obecność nieprawidłowości w badaniach obrazowych nerek.

Metody

Tabela 1 Klasyfikacja Przewlekłej Choroby Nerek według NFK K/DOQI Guidelines

Stopień Przewlekłej Choroby Nerek	Opis	GFR ml/min/1,73m ²
Stopień 1	bez obniżenia GFR zmiany w badaniach laboratoryjnych i/lub obrazowych	≥90
Stopień 2		60-89
Stopień 3		30-59
Stopień 4		15-29
Stopień 5		≤15 lub leczenie nerkozastępcze

Ocena funkcji pęcherza moczowego

Dziennik mikcji

Funkcję pęcherza moczowego oceniano na podstawie dziennika mikcji prowadzonego zgodnie z zaleceniami Standardisation Committee of International Children's Continence Society (ICCS) [68].

Dziennik mikcji prowadzony był przez 48 godzin przez pacjenta lub rodziców pacjenta i uzyskano z niego następujące dane:

- czas przyjmowania płynów
- objętość przyjmowanych płynów
- częstość mikcji
- objętość pojedynczej mikcji
- średnia objętość mikcji
- maksymalna objętość mikcji
- 24 godzinna diureza
- epizody nietrzymania moczu w ciągu dnia
- epizody nietrzymania moczu w ciągu nocy lub moczenie nocne

Dziennik mikcji prowadzony był u pacjentów kontrolujących oddawanie moczu w ciągu dnia i w nocy.

Zgodnie z ICCS prawidłowa częstość mikcji waha się od 4 do 7 mikcji w ciągu dnia, przy prawidłowej podaży płynów. Obniżona częstość mikcji (decreased daytime frequency) definiuje się jako 3 i mniej mikcji w ciągu dnia, a podwyższona częstość mikcji (increased daytime frequency) to 8 i więcej mikcji w ciągu dnia [68].

Maksymalna objętość mikcji odpowiada czynnościowej pojemności pęcherza. Za prawidłową pojemność pęcherza uznaje się wartość zawierającą się pomiędzy 65-150% oczekiwanej pojemności pęcherza (EBC). EBC dla pacjentów do 12 roku życia definiuje się wzorem [52]:

EBC (ml) = [30+(wiek w latach x 30)]

Powyżej 12 roku życia oczekiwana pojemność pęcherza wynosi 390 ml. Obecność oligurii, bądź poliurii oceniano na podstawie 24 godzinnej obserwacji diurezy [6]. Oligurię definiowano jako 24 godzinną diurezę mniejszą od 500ml/1,73m² powierzchni ciała. Poliurię definiowano jako 24 godzinną diurezę większą niż 2000ml/1,73m² powierzchni ciała.

Występowanie moczenia dziennego i/lub nocnego oceniano na podstawie rejestracji epizodów moczenia.

W grupie pacjentów bez kontroli mikcji przeprowadzono czterogodzinny test obserwacji mikcji [38]. Test ten polega na rejestracji w piętnastominutowych odstępach czasowych mikcji i ich objętości. Na podstawie testu uzyskano następujące informacje:

- częstość mikcji podczas 4 godzinnego okresu obserwacji,
- objętość pojedynczej mikcji,
- objętość diurezy podczas 4 godzinnego okresu obserwacji.

Badanie urodynamiczne

Badanie urodynamiczne jest badaniem czynnościowym pęcherza moczowego oceniającym fazę gromadzenia moczu i fazę mikcji. Elementami składowymi badania jest: uroflometria, cystometria wodna oraz cystometria mikcyjna.

Badania urodynamiczne pacjentów z zastawką cewki tylnej przeprowadzono aparatem Duet Logiq Multi P firmy Dantec w Pracowni Urodynamicznej Kliniki Chorób Nerek i Nadciśnienia Tętniczego Dzieci i Młodzieży Akademii Medycznej w Gdańsku.

Metodologia prowadzenia badań była zgodna z wytycznymi International Continence Society [80].

Uroflowmetria

Podczas badania uroflowmetrycznego dokonano pomiarów:

- maksymalnego przepływu strumienia moczu,
- średniego przepływu strumienia moczu,
- kształtu krzywej mikcji,
- czasu mikcji,
- objętości mikcji,
- objętości moczu zalegającej po mikcji w pęcherzu (zaleganie moczu po mikcji rejestrowano na podstawie badania ultrasonograficznego pęcherza).
- sumę objętości mikcji i objętości moczu zalegającej stanowiła pojemność pęcherza

Maksymalny przepływ moczu uznawano za prawidłowy gdy kwadrat przepływu maksymalnego podczas mikcji był większy od pojemności pęcherza [68]:

$$(Q_{\max})^2 > (V_{\text{pęch.}})$$

Kształt krzywej mikcji kwalifikowano do czterech kategorii [68]:

- krzywa prawidłowa – kształt dzwonu
- krzywa spłaszczona
- krzywa wieżowata
- krzywa przerywana

Objętość zalegającą uznawano za patologiczną, gdy przekraczała 10% pojemności pęcherza.

Cystometria wodna oraz cystometria mikcyjna.

Badanie to pozwala na ocenę ciśnień panujących w pęcherzu podczas jego napełniania i podczas mikcji. Pomiar ciśnień w pęcherzu dokonywane były przy pomocy dwuświatłowego cewnika o średnicy 8 French umieszczonego przezcewkowo. Kanał 1 cewnika służył do wypełniania pęcherza fizjologicznym roztworem NaCl mającej temperaturę 36 stopni Celsjusza, a kanał 2 cewnika służył do pomiaru ciśnienia śródpecherzowego. Pomiaru ciśnienia śródbrzusznego dokonywano za pomocą cewnika umieszczonego w odbytnicy. Ciśnienie skurczu mięśnia wypieracza pęcherza stanowiła różnica ciśnień pomiędzy ciśnieniem

śródpęcherzowym, a ciśnieniem śródbrzusznym. Wypełnianie pęcherza odbywało się z prędkością 10% oczekiwanej pojemności pęcherza dla wieku na minutę. Rejestrację aktywności zwieracza zewnętrznego cewki moczowej dokonywano przy pomocy 2 elektrod powierzchniowych umieszczonych na skórze w rejonie odbytu.

Podczas fazy wypełniania pęcherza imitującej fazę gromadzenia moczu rejestrowano następujące parametry:

- ciśnienie wewnątrzpęcherzowe,
- ciśnienie śródbrzusze,
- ciśnienie mięśnia wypieracza pęcherza,
- maksymalną pojemność cysto metryczną,
- podatność ściany,
- EMG zwieracza zewnętrznego cewki moczowej.

Podczas fazy mikcji rejestrowano następujące parametry:

- ciśnienie wewnątrzpęcherzowe,
- ciśnienie śródbrzusze,
- ciśnienie wypieracza pęcherza,
- EMG zwieracza zewnętrznego cewki moczowej,
- objętość moczu zalegająca po mikcji w pęcherzu.

Nadaktywność mięśnia wypieracza pęcherza (detrusor overactivity) definiowano jako skurcze wypieracza generujące ciśnienia powyżej 15 cm słupa H₂O podczas wypełniania pęcherza [68].

Obniżoną podatność pęcherza moczowego zdefiniowano jako podatność mniejszą, bądź równą 10 ml/cm H₂O oraz jako zmianę ciśnienia śródpęcherzowego podczas wypełniania powyżej 15ml/cm H₂O [64].

Stan funkcjonalny mięśnia wypieracza podczas mikcji zdefiniowano jako [18]:

- niedoczynność mięśnia wypieracza (hypocontractility) – gdy maksymalne ciśnienie mikcyjne wynosiło poniżej 50 cm słupa wody
- prawidłową funkcję mięśnia wypieracza kiedy maksymalne ciśnienie mikcyjne mieściło się między 50 cm słupa wody a 90 cm słupa wody

Metody

- nadczynność mięśnia wypieracza pęcherza (hypercontractility) – gdy maksymalne ciśnienie mikcyjne przekraczało 90cm słupa wody.

Dyskoordynacja zwieraczowo-wypieraczowa (dysfunctional voiding) była rozpoznawana w przypadku rejestracji aktywności mięśnia zwieracza zewnętrznego cewki podczas mikcji badaniem EMG [68].

Metody statystyczne

W zakresie analizy opisowej zmiennych jakościowych jako miarę położenia przyjęto średnią. Jako miarę rozrzutu przyjęto odchylenie standardowe. Wartości statystyk opisowych z podziałem na grupy badawcze zaprezentowano w tabelach lub w formie prezentacji graficznej.

Statystyczną analizę decyzyjną przeprowadzono w oparciu o tablice wielodzielcze za pomocą testu chi kwadrat (Pearson Chi-square).

Wartość opisową, ale w niektórych przypadkach również decyzyjną, ma przytoczona analiza przeżycia oparta na estymatorach Kaplana-Meyera. We wszystkich analizowanych przypadkach krzywych przeżycia obliczono wartość testu log-rang (logarytmicznego rang).

Jako regułę przyjęto prezentację wartość statystyki testowej i poziom istotności odpowiadający błędowi pierwszego rodzaju dla tej hipotezy.

Jako graniczny poziom przyjęto $p = 0,05$. Jeśli poziom istotności był poniżej 0,05 to podejmowano decyzję o istotności różnicy lub częstości.

Obliczenia zostały wykonane z użyciem pakietu statystycznego Statistica 7.1 i środowiska obliczeń statystycznych R 2.6.1.

WYNIKI

Obraz kliniczny w momencie rozpoznania wady

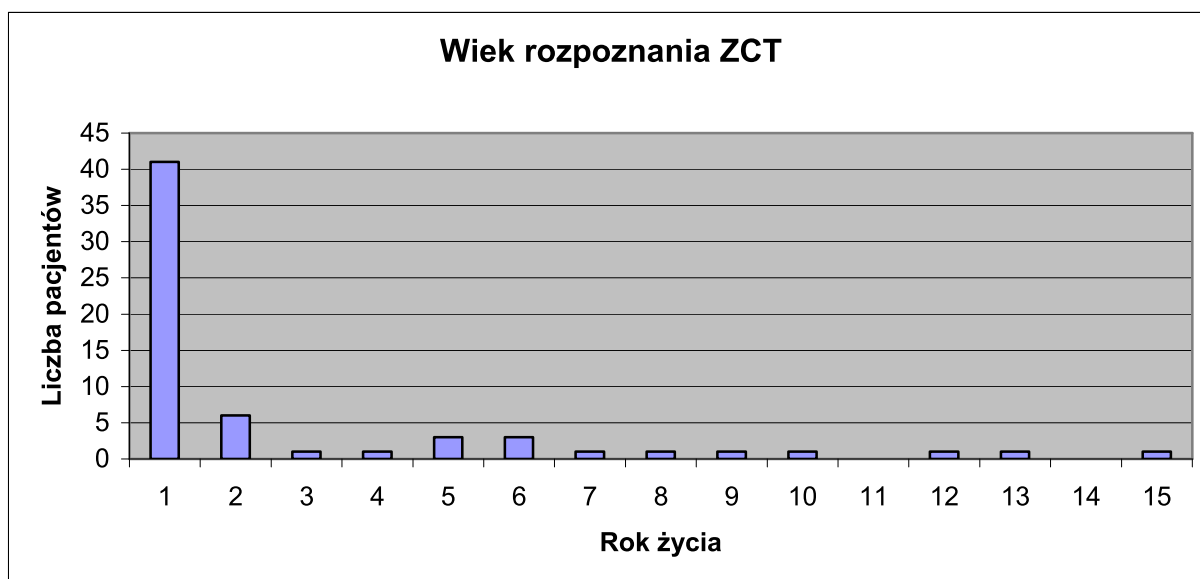
Dane kliniczne

Wiek rozpoznania zastawki cewki tylnej u chłopców.

Dla całej badanej grupy średni wiek rozpoznania zastawki cewki tylnej wynosił 2,8 ($\pm 3,53$) lat. U 41/62 chłopców wadę rozpoznano w pierwszych tygodniach po urodzeniu, u 21 w okresie późniejszego dzieciństwa (zakres 1-15 lat).

Rozkład wieku pacjentów w chwili rozpoznania ZCT przedstawia Rycina 1.

Rycina 2 Wiek rozpoznania zastawki cewki tylnej.



Objawy kliniczne prowadzące do rozpoznania ZCT.

U 22,6% pacjentów (14/62) rozpoznanie zastawki cewki tylnej postawiono przed wystąpieniem objawów klinicznych wskutek uwidocznienia zmian w badaniu prenatalnym. U 54,8% pacjentów (34/62) przyczyną rozpoczęcia diagnostyki było zakażenie układu moczowego, u 12,9% (8/62) zaburzenia mikcji, u pojedynczych chorych ostra niewydolność nerek (2), kamica nerkowa (2), nadciśnienie tętnicze (1) lub pęknięcie pęcherza (1).

Diagnostyka prenatalna

Ultrasonograficzne badania płodu wykonano u 35 pacjentów urodzonych po 1998 roku. U 14 (40%) z nich wysunięto podejrzenie uropatii zaporowej. Średni wiek ciążowy wykrycia wady wynosił 25 tygodni.

Badanie ultrasonograficzne nerek

U większości chorych liczba i położenie nerek były prawidłowe (53/62). U 9 chłopców stwierdzono jednostronną agenezję nerki. Zaburzoną echostrukturę nerek w postaci zatarcia zróżnicowania korowo-rdzeniowego stwierdzono u 42 chorych. Zmiany miały charakter obustronny u 26 (41,9%) chorych, jednostronny u 8 (12,9%) oraz jednostronny w jedynej nerce u 8 (12,9%). U 19 (30,6%) pacjentów mających obie nerki oraz u 1 (1,6%) z pojedynczą nerką echostruktura nerek była prawidłowa. Tabela 2

Tabela 2 Echostruktura nerek w pierwszym badaniu ultrasonograficznym nerek pacjentów z zastawką cewki tylnej.

Zróżnicowanie korowo-rdzeniowe	Liczba chorych
Zatarte obustronne	26 (41,9%)
Zatarte w jedynej nerce	8 (12,9%)
Zatarte jednostronne	8 (12,9%)
Zachowane obustronnie	19 (30,6%)
Zachowane w jedynej nerce	1 (1,6%)

W pierwszym badaniu ultrasonograficznym stwierdzono obecność wodonercza u 70,07% chłopców. Poszerzenie układu kielichowo-miedniczkowego w wymiarze A-P powyżej 10mm stwierdzono obustronnie u 25 (40,32%), a jednostronnie u 19 (30,65%) pacjentów. 18 (29,03%) pacjentów miało niezmienny UKM.

Poszerzenie UKM-u w wymiarze A-P powyżej 20mm stwierdzono obustronnie u 8 (12,9%), jednostronnie u 8 (12,9%) pacjentów. U 45 (72,58%) nie stwierdzono poszerzenia UKM-u powyżej 20mm w wymiarze A-P.

Wodonercze dużego stopnia z poszerzeniem UKM-u powyżej 30mm stwierdzono obustronnie u 1(1,61%), a jednostronnie u 8 (12,9%) pacjentów.

Badanie ultrasonograficzne pęcherza

W badaniu ultrasonograficznym nieprawidłową grubość ściany pęcherza powyżej 4mm badaną przy jego pełnym wypełnieniu stwierdzono u 28 (45%) pacjentów.

Cystoureterografia mikcyjna (CUM)

W pierwszym badaniu cystoureterografii mikcyjnej stwierdzono obustronny odpływ pęcherzowo-moczowodowy u 30 (48,38%) chorych, jednostronny odpływ u 10 (16,12%) chorych oraz jednostronny odpływ do jedynej nerki u 2 (3,22%) chorych. U 20 (32,25%) nie stwierdzono odpływu pęcherzowo-moczowodowego. Stopień nasilenia odpływu był wysoki u 38 (61,1%) pacjentów. Podział na stopnie odpływu pęcherzowo-moczowodowego przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3 Stopnie VUR u pacjentów zastawką cewki tylnej w pierwszym badaniu cystoureterografii mikcyjnej.

Stopień VUR	Nerka lewa	Nerka prawa
0	24 (38,7%)	27 (43,5%)
1	1 (1,1%)	0 (0%)
2	0 (0%)	3 (4,8%)
3	10 (16,1%)	5 (8,0%)
4	16 (25,8%)	15 (24,2%)
5	11 (17,7%)	10(16,1%)

Badanie scyntygraficzne nerek

Badaniem DTPA stwierdzono asymetrię filtracji kłębuszkowej nerek powyżej 10% u 43 (69,35%) pacjentów z badanej grupy. Wielkość asymetrii u poszczególnych chorych przedstawiono w Tabeli 4.

Wyniki

Tabela 4 Wielkość asymetrii filtracji kłębuszkowej w badaniu scyntygraficznym nerek u pacjentów z zastawką cewki tylnej.

Asymetria filtracji kłębuszkowej powyżej 10%	Liczba pacjentów	Odsetek pacjentów
Asymetria 10-20%	11	17,74%
Asymetria 20-30%	5	8,06%
Asymetria 30-40%	3	4,83%
Asymetria > 40%	24	38,71%
RAZEM	43	69,3%

Metody leczenia operacyjnego zastawki cewki tylnej

U 33 spośród 62 (52,2%) pacjentów pierwotnym zabiegiem odbarczającym odpływ moczu z pęcherza była przezcewkowa resekcja zastawki. U 10 (16,1%) chłopców pierwotnym zabiegiem było nadłonowe odprowadzenie moczu z odroczoną resekcją zastawki. U 19 (30,6%) pacjentów wykonano zabieg wyłonienia przetok moczowodowo-skrónych z następową resekcją zastawki cewki tylnej. Tabela 5

Tabela 5 Rodzaj pierwszego zabiegu odbarczającego u pacjentów z zastawką cewki tylnej

Rodzaj pierwszego zabiegu	Liczba chorych	Procent
Resekcja zastawki cewki tylnej	33	52,2%
Nadłonowe odprowadzenie moczu	10	16,1%
Przetoki moczowodowo-skróne	19	30,6%

Wyniki

Stwierdzono istotnie statystycznie częstsze wykonywanie zabiegów wyłonienia przetok moczowodowo-skórnych u pacjentów z wysokim (3-5 stopień) odpływem pęcherzowo moczowodowym ($p=0,04310$). Tabela 6

Tabela 6 Rodzaj pierwszego zabiegu w zależności od obecności odpływu pęcherzowo-moczowodowego

Rodzaj pierwszego zabiegu	VUR 3-5	Bez VUR 3-5
Resekcja zastawki cewki tylnej	16 (48,48%)	17 (51,52%)
Nadłonowe odprowadzenie moczu	8 (80%)	2 (20%)
Przetoki moczowodowo-skórne	15 (78,95%)	4 (21,05%)

Badania funkcji nerek oraz pęcherza moczowego u chłopców z zastawką cewki tylnej po średnio 8 latach obserwacji.

Funkcja nerek u chłopców z ZCT

Wskaźniki uszkodzenia nerek

- Wskaźnik albuminy/kreatynina w moczu

U 21 (33,8%) chorych stwierdzono podwyższoną wartość wskaźnika albuminy/kreatynina w moczu. Średnia wartość wskaźnika wynosiła $85,78 \pm 172,48$ mg/g kreatyniny.

- Wskaźnik Beta2-mikroglobulina/kreatynina w moczu

Podwyższony wskaźnik Beta2-mikroglobuliny/kreatynina stwierdzono u 22 (35,5%) z badanej grupy pacjentów. Średnia wartość wskaźnika wynosiła $3,08 \pm 7,51$ mg/mol kreatyniny.

- Poliuria

Poliurię definiowaną jako dobowe wydalenie moczu powyżej 2000ml/1,73m² powierzchni ciała stwierdzono u 27 (43,5%) chłopców z zastawką cewki tylnej.

- Ciężar właściwy moczu

Ciężar właściwy moczu pobranego z pierwszej porannej próbki był poniżej 1,015 kg/l u 30 (48,4%) pacjentów z zastawką cewki tylnej.

Tabela 7 Ciężar właściwy moczu u pacjentów z zastawką cewki tylnej.

Ciężar właściwy moczu	Liczba pacjentów	Procent
Prawidłowy (>1,015)	32	51,61%
Obniżony (<1,015)	30	48,39%

Wyniki

Szacowana wielkość filtracji kłębuszkowej – eGFR

Szacowana ze stężenia kreatyniny filtracja kłębuszkowa była obniżona poniżej 90ml/min/1,73m² powierzchni ciała u 19 (30,65%) badanych pacjentów. Szacowana ze stężenia cystatyny C filtracja kłębuszkowa była obniżona u 25 (40,32%) pacjentów z zastawką cewki tylnej. Szczegółowy rozkład pacjentów w poszczególnych przedziałach GFR przedstawia Tabela 8.

Tabela 8 Wielkość filtracji kłębuszkowej szacowanej ze stężenia cystatyny C na podstawie formuły Fillera.

Klirens kreatyniny	Liczba pacjentów	Procent
GFR ≥ 90 ml/min/1,73m ²	37	59,67%
GFR 89-60 ml/min/1,73m ²	16	25,80%
GFR 30-59 ml/min/1,73m ²	6	9,97%
GFR 15-30 ml/min/1,73m ²	0	0%
GFR < 15 ml/min/1,73m ²	3	4,83%

Wyniki

Przewlekła Choroba Nerek

Przewlekłą chorobę nerek rozpoznano u 77% pacjentów. Kwalifikację chorych do poszczególnych stadiów PChN według klasyfikacji NKF K/DOQI przedstawiono w Tabeli 9.

Tabela 9 Przewlekła choroba nerek u pacjentów z ZCT według kryteriów NKF K/DOQI

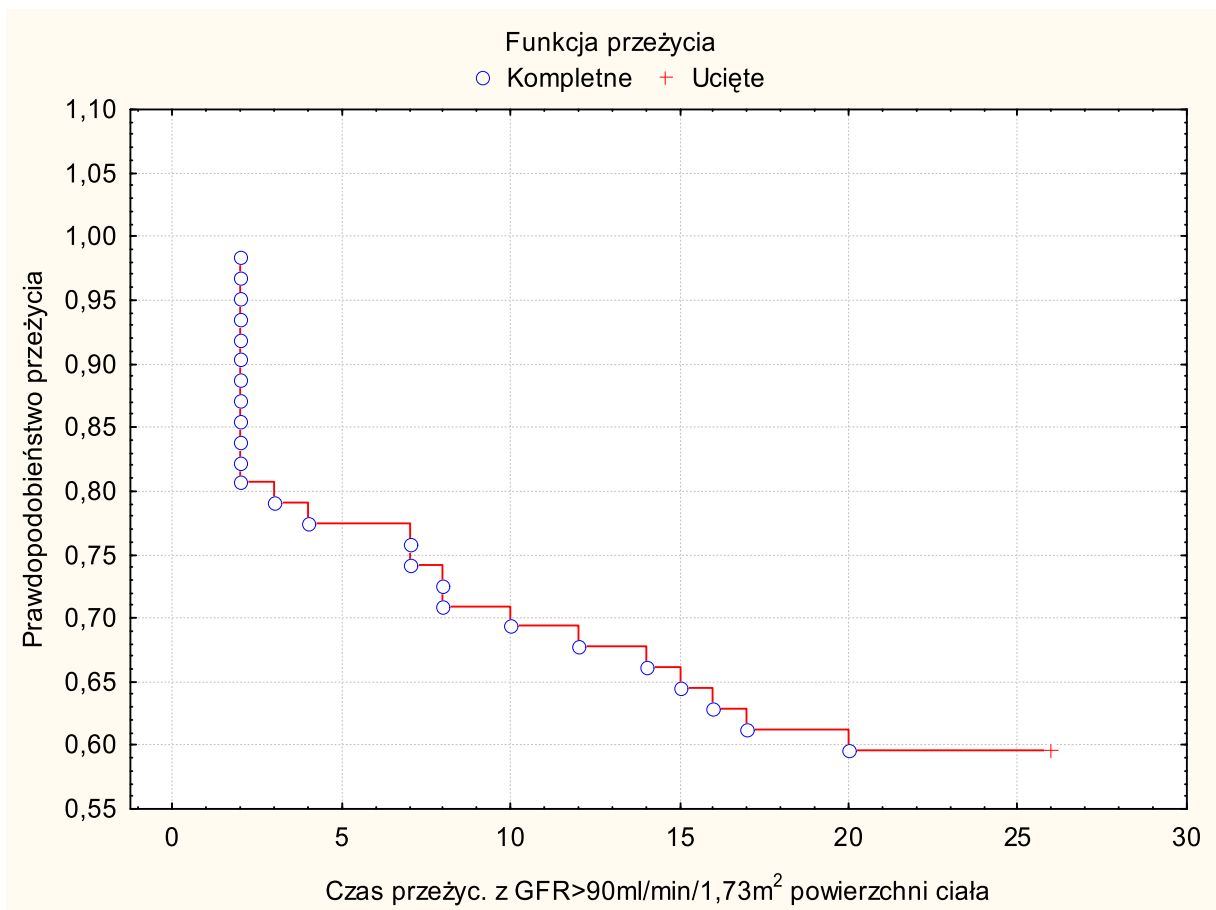
Stadium Przewlekłej Choroby Nerek	Liczba chorych	Procent
Stadium 0	14	22,58%
Stadium 1	23	37,09 %
Stadium 2	16	25,80 %
Stadium 3	6	9,67 %
Stadium 4	0	0 %
Stadium 5	3	4,83 %

Wyniki

Czas do wystąpienia obniżonej filtracji kłębuszkowej (eGFR poniżej 90ml/min/1,73m² powierzchni ciała) u chłopców z ZCT

Czas do utraty prawidłowej filtracji kłębuszkowej przez chłopców z ZCT przedstawia krzywa przeżycia Kaplana-Meiera (Rycina 2) Według niej w wieku 2 lat obniżony GFR stwierdza się u 20% chłopców. Po 10 latach obniżony GFR występuje u 30% chorych, a w okresie dojrzewania odsetek ten zwiększa się do 40%.

Rycina 3 Czas do wystąpienia obniżenia GFR poniżej 90ml/min/1,73m² powierzchni ciała grupie pacjentów z zastawką cewki tylnej.



Funkcja pęcherza moczowego u pacjentów z zastawką cewki tylnej

Dziennik mikcji

- Moczzenie dzienne i/lub nocne

Moczzenie dzienne i/lub nocne obserwowano u 27 (43,54%) chłopców z zastawką cewki tylnej po piątym roku życia.

- Czynnościowa objętość pęcherza, częstość oddawania moczu, obecność poliurii

Czynnościową objętość pęcherza oceniono w grupie 59 pacjentów kontrolujących mikcję. Prawidłową pojemność pęcherza w stosunku do wieku miało 36 (61%) pacjentów, obniżoną pojemność pęcherza w stosunku do wieku 7(11,8%) pacjentów podwyższoną pojemność czynnościową pęcherza miało 16 (27,1%) pacjentów. Tabela 10. Zaburzenia w częstości oddawania moczu stwierdzono u 34% chorych. Tabela 11

Tabela 10 Czynnościowa pojemność pęcherza u pacjentów z zastawką cewki tylnej.

Czynnościowa pojemność pęcherza	Liczba pacjentów	Procent
Obniżona Poniżej 65% EBC	7	11,9 %
Prawidłowa 65-150% EBC	36	61 %
Podwyższona Powyżej 150% EBC	16	27,1 %

Tabela 11 Częstość oddawania moczu w ciągu doby u chłopców z zastawką cewki tylnej określona na podstawie dziennika mikcji.

Częstość oddawania moczu	Liczba pacjentów	Procent
Zmniejszona Poniżej 4 razy na dobę	3	5,08 %
Prawidłowa Od 4 do 7 razy na dobę	39	66,1 %
Zwiększona Powyżej 7 razy na dobę	17	28,89 %

Stwierdzono znamienne statystycznie częstsze występowanie poliurii u pacjentów z pojemnością pęcherza przekraczającą 150% EBC ($p=0,00684$).

Badanie urodynamiczne.

Zaburzenia czynności pęcherza moczowego pod postacią nieprawidłowości w badaniu urodynamicznym stwierdzono u 89% (54/62) chłopców z ZCT. U 8 (11,74%) chłopców stwierdzono prawidłową funkcję pęcherza moczowego.

Zaburzenia funkcji pęcherza moczowego istotnie korelowały z rodzajem pierwotnego zabiegu operacyjnego ($p=0,01767$). Jedynie u części pacjentów po przezcewkowej resekcji zastawki stwierdza się prawidłową funkcję pęcherza moczowego.

- Uroflowmetria

- Krzywe uroflowmetryczne

Nieprawidłową krzywą przepływu moczu obserwowano u 73% badanych chłopców. Występowanie poszczególnych rodzajów krzywych przepływu w badanej grupie pacjentów przedstawiono w Tabeli 12.

Wyniki

Tabela 12 Rodzaj krzywej uroflowmetrycznej u chorych z zastawką cewki tylnej.

Kształt krzywej	Liczba pacjentów	Procent
Prawidłowa	20	37,03%
Splaszczona	24	44,44%
Przerywana	7	12,96%
Wieżowata	3	5,55%

Nie stwierdzono zależności pomiędzy ciśnieniem mikcyjnym, a rodzajem krzywej uroflowmetrycznej ($p=0,3636$).

Tabela 13 Krzywa uroflowmetryczna a ciśnienie mikcji.

Kształt krzywej	Pdet podczas mikcji < 49 cm H ₂ O	Pdet podczas mikcji 50-90 cm H ₂ O	Pdet podczas mikcji > 90 cm H ₂ O
Prawidłowa	2 (10,00%)	14(70,00%)	4(20,00%)
Splaszczona	7(29,17%)	8(33,33%)	9(37,50%)
Przerywana	2(28,57%)	3(42,86%)	2(28,57%)
Wieżowata	1(33,33%)	1(33,33%)	1(33,33%)

- Przepływ moczu

Przepływ moczu oceniony jako maksymalna prędkość przepływu (Q_{max})² w stosunku do pojemności pęcherza (BC) była obniżona u 49% (28/59).

- Zaleganie moczu w pęcherzu

Zaleganie moczu w pęcherzu powyżej 5ml oraz powyżej 10% pojemności pęcherza stwierdzono u odpowiednio 54% oraz 25% chorych. Tabela 14 i 15

Wyniki

Tabela 14 Nieprawidłowa objętość moczu zalegająca po mikcji definiowana jako zaleganie powyżej 5ml.

Zaleganie moczu	Liczba	Procent
> 5 ml	31	54%
< 5 ml	26	46%

Tabela 15 Nieprawidłowa objętość moczu zalegająca po mikcji definiowana jako zaleganie powyżej 10% pojemności pęcherza (BC).

Zaleganie moczu	Liczba	Procent
> 10% BC	14	25%
< 10% BC	43	75%

Zaleganie moczu po mikcji korelowało w sposób istotny statystycznie z upośledzonym przepływem moczu w czasie uroflowmetrii ($p=0,011$). Nie stwierdzono takiej zależności w stosunku do ciśnienia wypieracza podczas mikcji ($p=0,308$), ani do aktywności zwieracza zewnętrznego cewki moczowej ($p=0,052$).

- o Pojemność pęcherza moczowego

Obniżoną pojemność pęcherza stwierdzono u 11 (19,2%), podwyższoną u 18 (31,6%), a prawidłową u 28 (49,1%) pacjentów z zastawką cewki tylnej.

Tabela 16

Tabela 16 Ocena pojemności pęcherza w badaniu uroflowmetrycznym w stosunku do oczekiwanej pojemności pęcherza.

Pojemność pęcherza moczowego	Liczba pacjentów	Procent
Obniżona < 65% EBC	11	19,2%
Prawidłowa 65%-150% EBC	28	49,1%
Podwyższona > 150%EBC	18	31,6%

- Cystometria wodna

- Podatność pęcherza moczowego

Obniżoną podatność pęcherza definiowaną jako zmianę ciśnienia śródpęcherzowego powyżej 15 cm słupa wody w czasie napełniania zarejestrowano u 27 (43,5 %) badanych, a obniżenie podatności pęcherza definiowanego jako stosunek $\Delta V / \Delta p$ mniejsze od 10 ml/cmH₂O u 28 (45,1%) pacjentów. Tabela 17 i 18

Tabela 17 Zmiana ciśnienia śródpęcherzowego podczas wypełniania pęcherza.

Zmiana ciśnienia śródpęcherzowego	Liczba	Procent
> 15 cm H ₂ O	27	43,5%
< 15 cm H ₂ O	35	56,5%

Wyniki

Tabela 18 Podatność pęcherza moczowego u pacjentów z zastawką cewki tylnej.

Podatność	Liczba	Procent
delta V / delta p < 10 ml/cm H ₂ O	28	45,1%
delta V / delta p > 10 ml/cm H ₂ O	34	54,9%

Obniżenie podatności pęcherza w badaniu urodynamicznym korelowało w sposób istotny statystycznie z pogrubieniem jego ściany powyżej 4mm w badaniu ultrasonograficznym ($p < 0,05$).

- Niestabilność mięśnia wypieracza

W czasie napełniania pęcherza stwierdzono niestabilność mięśnia wypieracza u 23 (37,1%) pacjentów z zastawką cewki tylnej.

- Cystometria mikcyjna

- Ciśnienie wypieracza pęcherza moczowego podczas mikcji

Maksymalne ciśnienie mięśnia wypieracza było obniżone u 12 (19,35%) pacjentów, prawidłowe u 28 (45,16%) i podwyższone u 22 (35,48%). Tabela 19.

Tabela 19 Ciśnienie wypieracza pęcherza moczowego podczas mikcji u pacjentów z zastawką cewki tylnej.

Cieśnienie wypieracza podczas mikcji	Liczba pacjentów	Procent
Obniżone Max. Pdet podczas mikcji do 49 cm H ₂ O	12	19,4%
Prawidłowe Max. Pdet podczas mikcji od 50 do 90 cm H ₂ O	28	45,1%
Podwyższone Max. Pdet podczas mikcji od 91 cm H ₂ O	22	35,5 %

- Aktywność mięśnia zwieracza zewnętrznego cewki moczowej
Badaniem elektromiograficznym (EMG) mięśnia zwieracza zewnętrznego cewki moczowej podczas fazy mikcji stwierdzono dysfunkcję zwieraczowo-wypieraczową u 29 (46,7%) pacjentów.

- Wspomaganie mikcji tłocznią brzuszną
Podczas badania cystometrycznego u 32 (51,6%) pacjentów z zastawką cewki tylnej obserwowano wspomaganie mikcji tłocznią brzuszną .
Stwierdzono znamiennej statystycznie korelację między obniżeniem ciśnienia wypieracza a wspomaganie mikcji tłocznią brzuszną u tych pacjentów ($p=0,0027$).

Rodzaje zaburzeń pęcherza występujące u chłopców z ZCT

Na podstawie dziennika mikcji i badań urodynamicznych wyróżniono 4 rodzaje zaburzeń funkcji pęcherza występujące u pacjentów z zastawką cewki tylnej: niestabilność wypieracza, obniżona podatność pęcherza, niestabilność wypielacza z obniżoną podatnością pęcherza oraz niewydolność pęcherza.

Tabela 20

Tabela 20 Rodzaje zaburzeń funkcji pęcherza moczowego u pacjentów z zastawką cewki tylnej.

Rodzaj zaburzeń	Liczba pacjentów	Procent
Prawidłowa funkcja pęcherza	11	17,74%
Niestabilność wypieracza	14	22,58%
Obniżona podatność pęcherza	7	11,29%
Niestabilność wypieracza + Obniżona podatność pęcherza	18	29,03%
Niewydolność pęcherza	12	19,35%

Wpływ wieku na charakter obserwowanych zaburzeń pęcherza

Analizy porównawcze parametrów określających funkcję pęcherza u chłopców poniżej 10 roku życia (średni wiek 6,44 lat) oraz chłopców powyżej 10 roku życia (średni wiek 15,8 lat) przedstawiono w Tabeli 21.

U chłopców młodszych częściej występowała: zmniejszona podatność pęcherza oceniana zarówno jako zmiana ciśnień podczas napełniania ($p=0,00142$) oraz jako stosunek zmiany objętości pęcherza do zmiany ciśnienia śródpecherzowego ($p=0,00008$), niestabilność mięśnia wypieracza pęcherza moczowego ($p=0,0001$), zaburzenia funkcji zwieracza zewnętrznego cewki moczowej podczas mikcji ($p=0,04769$).

Ciśnienie wypieracza podczas mikcji było znamienne statystycznie niższe w grupie pacjentów starszych ($p=0,00181$)

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupą młodszych i starszych chłopców w rozkładzie pojemności pęcherza, częstości mikcji, wspomaganiu mikcji tłocznią brzuszną, czy parametrów uroflowmetrycznych jak typy krzywych mikcji, prędkość przepływu maksymalnego w stosunku do pojemności pęcherza oraz faktycznej pojemności pęcherza moczowego w stosunku do jego oczekiwanej pojemności.

Wyniki

Tabela 21 Analiza częstości występowania zaburzeń czynności pęcherza w grupach wiekowych na podstawie dziennika mikcji.

Zaburzenie czynności pęcherza Grupa młodsza versus grupa starsza	Grupa młodsza	Grupa starsza	Wartość testu Chi ²	Wartość p
Maksymalna pojemność pęcherza z dziennika mikcji: - poniżej 65% EBC - 65-150% EBC - powyżej 150% EBC	4(10,81%) 21 (56,75%) 12 (32,43%)	3 (13,04%) 15 (65,21%) 5 (21,73%)	0,8	p=0,669
Ilość mikcji - obniżona - prawidłowa - zwiększona	2(5,56%) 22 (61,11%) 12 (33,33%)	1(4,35%) 17 (73,91%) 5 (21,74%)	1,042939	p=0,59365

Wyniki

Tabela 22 Analiza częstości występowania zaburzeń czynności pęcherza w grupach wiekowych na podstawie uroflowmetrii.

Zaburzenie czynności pęcherza Grupa młodsza versus grupa starsza	Grupa młodsza	Grupa starsza	Wartość testu Chi ²	Wartość p
Kształt krzywej - prawidłowa - spłaszczona - przerywana - wieżowata	11(35,48%) 15(48,39%) 5(16,13%) 0(0%)	9 (39,13%) 9(39,13%) 2(8,7%) 3(3%)	4,9	p=0,179
(Qmax) ² > BC - Norma (Qmax) ² < BC -Patologia	16 (47.06%) 18 (52.94%)	13 (56.52%) 10(43.48%)	0,49	p=0,48
Zaleganie po mikcji > 5ml Zaleganie po mikcji <5ml	14 (41,18%) 20 (58,82%)	17 (73,91%) 6 (26,09%)	5,9	P=0,015
Zaleganie po mikcji > 10% Zaleganie po mikcji < 10%	10 (29,41%) 24 (70,59%)	4 (17,31%) 19 (82,61%)	1,1	p=0,301
Pojemność pęcherza w uroflowmetrii - poniżej 65% EBC - 65-150% EBC - powyżej 150% EBC	8(23.53%) 16(47.06%) 10(29.41%)	3(13.04%) 12(52.17%) 8(34.78%)	0,980	p=0,612

Wyniki

Tabela 23 Analiza częstości występowania zaburzeń czynności pęcherza w grupach wiekowych na podstawie cystometrii.

Zaburzenie czynności pęcherza Grupa młodsza versus grupa starsza	Grupa młodsza	Grupa starsza	Wartość testu Chi ²	Wartość p
Zmiana ciśnienia podczas napełniania: - > 15 cm H ₂ O (patologia) - < 15 cm H ₂ O (norma)	23 (58,97%) 16 (41,03%)	4 (17,39%) 19 (82,61%)	10,18	p=0,00142
Podatność pęcherza: < 10ml/cm H ₂ O (obniżona) > 10ml/cm H ₂ O (prawidłowa)	25(64.10%) 14(41.02%)	3(13.04%) 20(86.96%)	15,23	p=0,00010
Niestabilność mięśnia wypieracza: - tak (skurcze > 15 cm H ₂ O) - nie (bez skurczów > 15 cm H ₂ O)	21(53.85%) 18(46.15%)	2(8.70%) 21(91.30%)	12,64	p=0,00038
Ciśnienie wypieracza (cm H₂O): - Max. Pdet podczas mikcji < 49 - Max. Pdet podczas mikcji (50-90) - Max. Pdet podczas mikcji > 91	3 (7.69%) 17 (43.59%) 19(48.72%)	9 (39.13%) 11(47.83%) 3(13.04%)	12,63	p=0,00181
Aktywność zwieracza zew. cewki podczas mikcji: - tak - nie	22(56.41%) 17(43.59%)	7(30.43%) 16(69.57%)	3.92	p=0,04769
Wspomaganie mikcji tłoczną brzuszną: - tak - nie	17 (43.59%) 22 (56.41%)	15 (65.22%) 8(34.78%)	2,71	p=0,09974

Wyniki

U chłopców młodszych częściej obserwowano zaburzenia funkcji przypisywane pęcherzom nadreaktywnym i/lub o niskiej podatności (81%). U chłopców starszych.

częściej występowały zmiany charakterystyczne dla pęcherza niedoczynnego (39%). Różnice w rozkładzie występowania typów dysfunkcji pęcherza u dzieci młodszych oraz u dzieci starszych były statystycznie znamienne ($p= 0,00147$).

Tabela 24

Tabela 24 Rodzaj obserwowanych typów dysfunkcji pęcherza u chłopców z ZCT w zależności od wieku.

Grupa wiekowa	Prawidłowa funkcja pęcherza	Niestabilność wypieracza	Obniżona podatność pęcherza	Niestabilność wypieracza + Obniżona podatność	Niewydolność pęcherza
Grupa młodsza	4 (10,26%)	11 (28,21%)	5 (12,87%)	16(41,03%)	3 (7,69%)
Grupa starsza	7 (30,17%)	3 (13,04%)	2 (8,7%)	2 (8,7%)	9 (39,13%)

Czynniki ryzyka rozwoju upośledzonej filtracji kłębuszkowej u chłopców z zastawce cewki tylnej (eGFR poniżej 90ml/min/1,73m²)

Analiza jednoczynnikowa wyodrębniła następujące czynniki, które wpływają w sposób istotny statystycznie na wystąpienie obniżonej < 90ml/min/1.73m² filtracji kłębuszkowej: obecność zaburzonej echostruktury nerek w wyjściowym badaniu ultrasonograficznym, obecność obustronnego odpływu pęcherzowo-moczowodowego wysokiego stopnia oraz zabieg pierwotnego wyłonienia przetok moczowodowo-skrónych. Tabela 25

Tabela 25 Czynniki ryzyka rozwoju upośledzonej filtracji kłębuszkowej u chłopców z zastawką cewki tylnej.

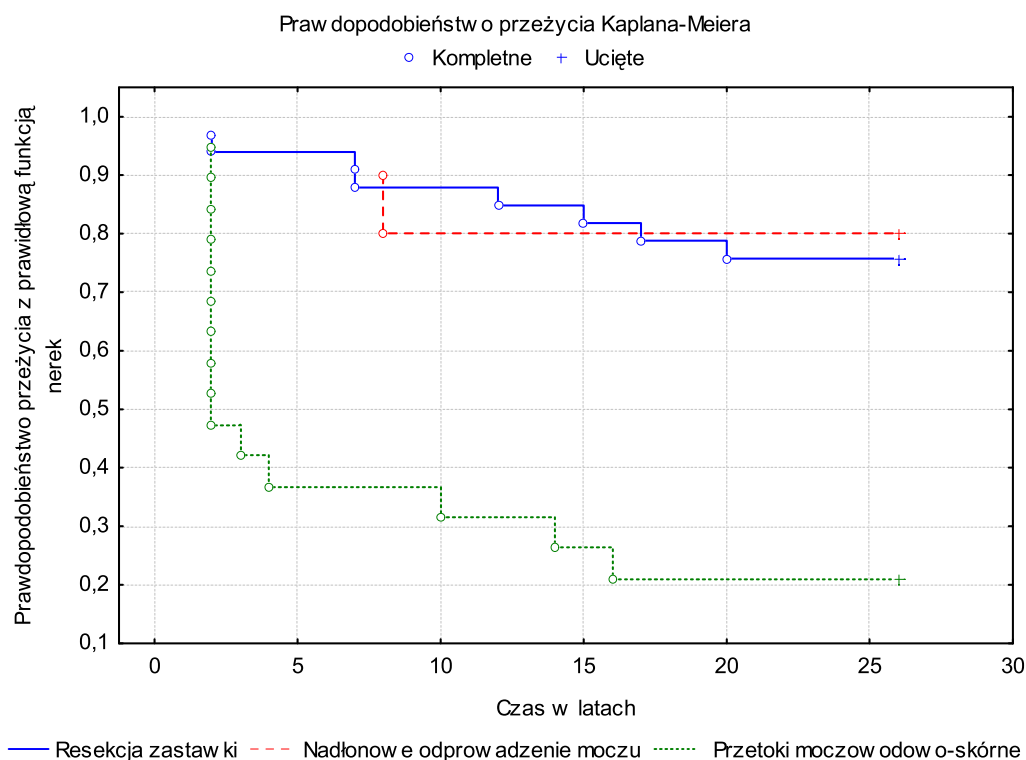
Analizowany parametr	Wartość testu Chi ²	Wartość p
Wykrycie prenatalne	0,0004194	p=0,9836
Wyłonienie przetok moczowodowo-skrónych	17,88415	p=0,0001
Zatarcie zróżnicowania korowo-rdzeniowego w pierwszym badaniu USG	13,90982	p=0,0009
Obustronne wodonercze >10mm w pierwszym badaniu USG	3,405826	p=0,1821
Obustronne wodonercze >20mm w pierwszym badaniu USG	2,994901	p=0,2237
Obustronne wodonercze >30mm w pierwszym badaniu USG	2,702999	p=0,2588
Rozpoznanie w I roku życia	2,492211	p=0,1144
Obustronny odpływ pęcherzowo-moczowodowy wysokiego stopnia	4,699733	p=0,0301
Asymetria funkcji nerek na podstawie badania scyntygraficznego >10%	1,948531	p=0,1627
Asymetria funkcji nerek na podstawie badania scyntygraficznego >20%	1,484478	p=0,2230
Asymetria funkcji nerek na podstawie badania scyntygraficznego >30%	1,212529	p=0,2708

Wpływ wybranych czynników ryzyka na czas wystąpienia upośledzonej filtracji kłębuszkowej

Rodzaj pierwotnego zabiegu odbarczającego

Czas do wystąpienia upośledzonej filtracji kłębuszkowej jest krótszy u chorych wymagających zabiegu wyłonienia przetok moczowodowo-skórnych w porównaniu z chorymi kwalifikowanymi do pierwotnej resekcji zastawki cewki tylnej ($p = 0,00186$) lub nadłonowego odprowadzenia moczu ($p = 0,00006$) (Rycina 4). Po 10 latach jedynie 30% chorych, u których istniała konieczność wyłonienia moczowodów miała prawidłową funkcję nerek w stosunku do 80% chorych którzy wymagali zabiegów mniej radykalnych.

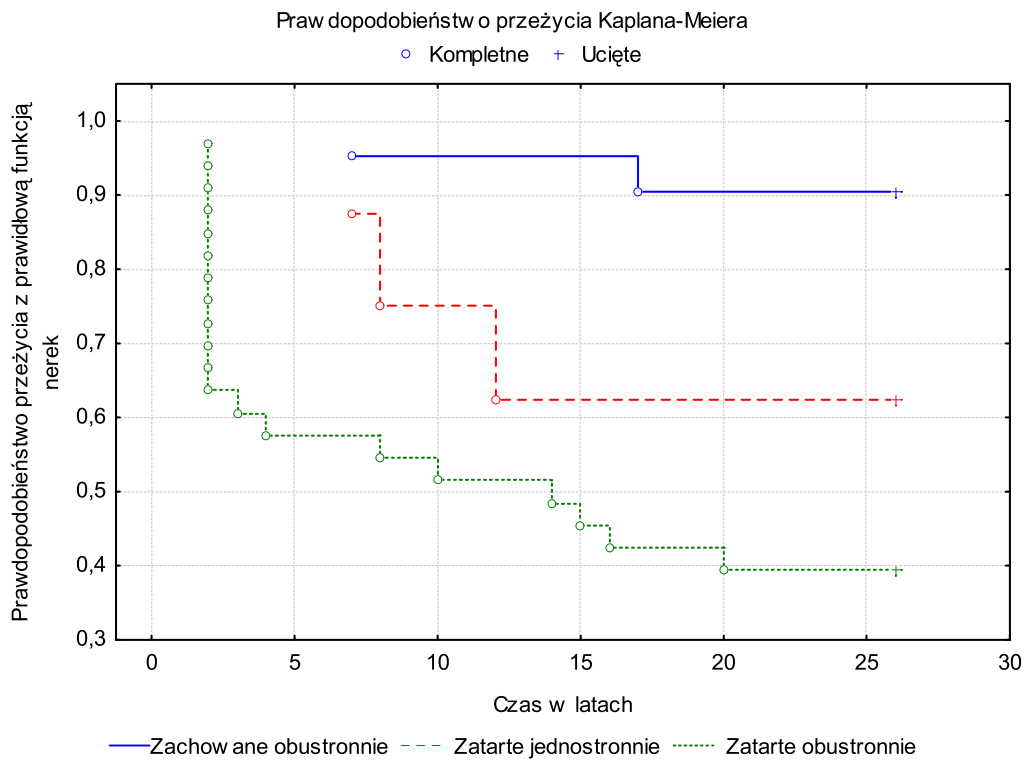
Rycina 4 Prawdopodobieństwo wystąpienia obniżenia GFR poniżej 90ml/min/1,73m² w grupach pacjentów z zastawką cewki tylnej w zależności od pierwotnego zabiegu operacyjnego.



Echostruktura nerek

Analiza krzywych przeżycia prawidłowej funkcji nerek u pacjentów z zastawką cewki tylnej wykazała statystycznie istotne gorsze rokowanie dla pacjentów z obustronnym zatarciem zróżnicowania korowo-rdzeniowego nerek w wyjściowym badaniu ultrasonograficznym ($p = 0,00017$).

Rycina 5 Prawdopodobieństwo wystąpienia obniżenia GFR poniżej 90ml/min/1,73m² powierzchni ciała w grupach pacjentów z zastawką cewki tylnej w zależności od obrazu echostruktury nerek.

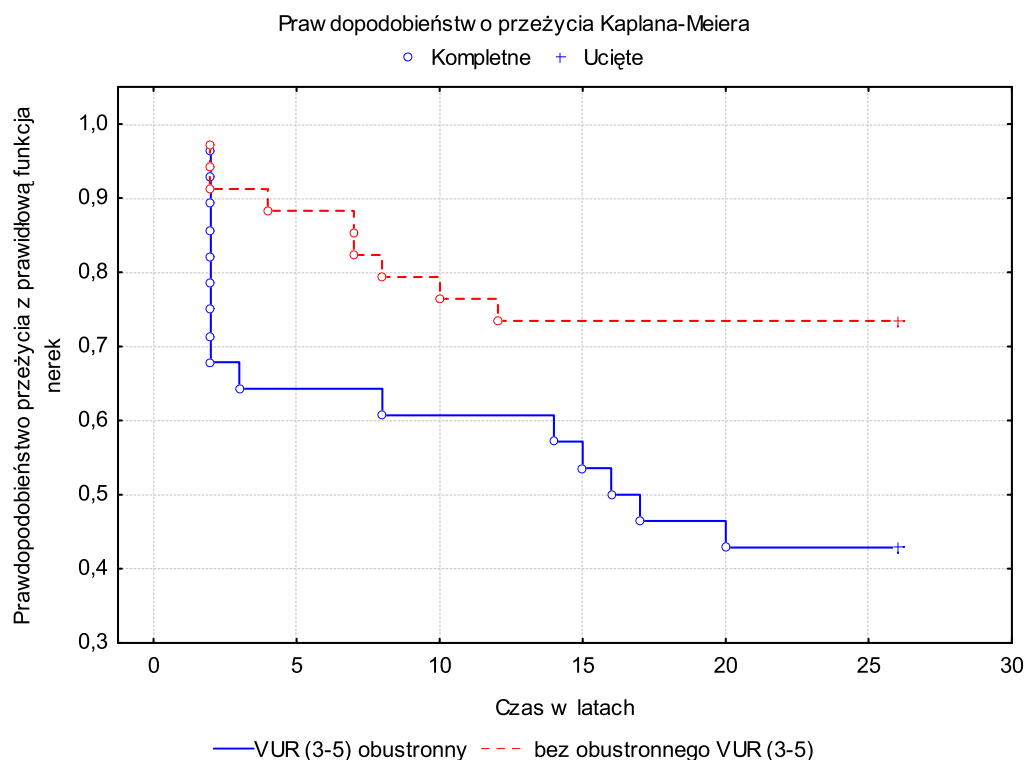


Wyniki

Analiza krzywych przeżycia z prawidłową funkcją nerek u pacjentów z zastawką cewki tylnej wykazała gorsze rokowanie pacjentów dla chorych z obustronnym odpływem pęcherzowo-moczowodowym wysokiego stopnia ($p=0,01712$)

Po 10 latach 50% chłopców ze stwierdzonym po urodzeniu obustronnym odpływem pęcherzowo-moczowodowym 3-5 stopnia miała upośledzoną funkcję nerek. Ponad 75% chorych u których stwierdzano niższe stopnie odpływu lub odpływy jednostronne po 10 latach miała nadal prawidłową funkcję nerek.

Rycina 6 Prawdopodobieństwo wystąpienia obniżenia GFR poniżej $90\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$ powierzchni ciała w grupach pacjentów z zastawką cewki tylnej w zależności od obecności odpływu pęcherzowo-moczowodowego wysokiego stopnia.



Korelacja zaburzeń czynności pęcherza moczowego i funkcji nerek

Zaburzenia czynności pęcherza moczowego występowały u wszystkich chorych z obniżoną filtracją kłębuszkową (25/25). W grupie chłopców z prawidłową funkcją nerek zaburzenia czynności pęcherza występowały u 80% chorych (32/37).

Wszyscy chorzy z prawidłową funkcją pęcherza mieli prawidłową funkcję nerek. Różnice w występowaniu zaburzeń czynności pęcherza pomiędzy podgrupami pacjentów z obniżonym i prawidłowym eGFR były istotnie statystycznie ($p=0,02460$).

Tabela 26

Tabela 26 Występowanie zaburzeń funkcji pęcherza moczowego u chłopców z prawidłową i upośledzoną funkcją nerek

Zaburzenia funkcji pęcherza	Prawidłowy GFR	Obniżony GFR
Tak	32 (86,5%)	25 (100%)
Nie	5 (13,5%)	0 (0%)

Występowanie poszczególnych parametrów zaburzeń czynności pęcherza u chłopców z prawidłową oraz upośledzoną filtracją kłębuszkową przedstawiono w Tabeli 27.

Nie stwierdzono zależności pomiędzy występowaniem poszczególnych parametrów zaburzeń czynności pęcherza, a upośledzoną funkcją nerek. Jedynie zaburzenia przepływu moczu oznaczone podczas badania urodynamicznego $[(Q_{max})^2 < BC]$ występowały częściej w grupie chorych z upośledzoną filtracją kłębuszkową ($p = 0.04$).

Wyniki

Tabela 27 Różnice w występowaniu poszczególnych zaburzeń funkcji pęcherza moczowego między chorymi z ZCT z prawidłowym i obniżonym GFR.

	Chi-kwadrat	wartość p
Maksymalna pojemność pęcherza z dziennika mikcji	2,101969	p=0,34960
Ilość mikcji	0,0089212	p=0,99555
Moczenie >5 r.ż	1,890831	p=0,38852
Kształt krzywej	5,017122	p=0,17056
(Qmax)² < BC (częściej w grupie z obniżonym GFR)	4,094828	p=0,04302
Zaleganie po mikcji > 5ml	0,1018699	p=0,74960
Zaleganie po mikcji >10%BC	0,0101448	p=0,74960
Pojemność pęcherza w uroflowmetrii	0,0487958	p=0,97590
Zmiana ciśnienia podczas napełniania > 15 cm H ² O	0,0503992	p=0,82237
Obniżona podatność < 10ml/cm H ₂ O	0,2489591	p=0,61781
Niestabilność wypieracza	1,410348	p=0,23500
Wyższe maksymalne ciśnienie wypieracza	3,521202	p=0,17195
Aktywność zwieracza zew. cewki podczas mikcji	1,484478	p=0,22308
Wspomaganie mikcji tłocznią brzuszną	0,7635511	p=0,38222

Wyniki

Nie stwierdzono korelacji między typem zaburzeń czynności pęcherza moczowego, a wystąpieniem obniżenia GFR poniżej 90ml/min/1,73m² powierzchni ciała (p=0,31). Tabela 28

Tabela 28 Rodzaj obserwowanych typów dysfunkcji pęcherza u chłopców z ZCT w grupach z prawidłowym i obniżonym GFR.

Grupa wiekowa	Prawidłowa funkcja pęcherza	Niestabilność wypieracza	Obniżona podatność pęcherza	Niestabilność wypieracza + obniżona podatność	Niewydolność pęcherza
Prawidłowy GFR	8 (21,62%)	9 (24,32%)	4 (10,81%)	12(32,43%)	4 (10,81%)
Obniżony GFR	3 (12%)	5 (20%)	3 (12%)	6 (24%)	8 (32%)

PODSUMOWANIE WYNIKÓW

1. 67% chłopców z zastawką cewki tylnej rodzi się ze zmianami echostruktury miąższu nerek, i 69,3% z asymetrią funkcji nerek większą od 10%.
2. Po średnio 8,6 latach obserwacji u prawie połowy chorych stwierdza się cechy uszkodzenia kłębuszków i kanalików nerkowych pod postacią: albuminurii (33,8%), beta2-mikroglobinurii (35%), poliurii (43%) oraz zaburzeń zagęszczania moczu, a 77,84% pacjentów spełnia kryteria rozpoznania przewlekłej choroby nerek według zaleceń NFK K/DOQI.
3. Po 10 latach obserwacji, prawdopodobnie 30% chorych zademonstruje obniżoną filtrację kłębuszkową (eGFR poniżej 90ml/min/1,73m² powierzchni ciała).
4. Połowa pacjentów z obniżoną w wieku rozwojowym eGFR ujawnia upośledzoną funkcję nerek wcześniej, przed ukończeniem drugiego roku życia.
5. Czynniki ryzyka powstania upośledzonej funkcji nerek u chłopców z ZCT są stwierdzane po urodzeniu zaburzenia echostruktury nerek, obecność obustronnego wysokiego stopnia odpływu pęcherzowo-moczowodowego oraz zabiegi wyłonienia przetok moczowodowo skórnych.
6. Ponad połowa chłopców z zastawką cewki tylnej rodzi się z nasilonymi zmianami w drogach odprowadzających mocz (70% wodonercze, 45% pogrubienie ściany pęcherza, 48% obustronny odpływ pęcherzowo-moczowodowy). Zmiany te u 30% pacjentów wymagają wyłonienia przetok moczowodowo-skórnych celem zapewnienia prawidłowego spływu moczu.
7. U 43% pacjentów z ZCT po średnio 8,6 latach obserwacji występują zaburzenia funkcji fikcji postaci moczenia dziennego i/lub nocnego.
8. Po średnio 8,6 latach obserwacji u 82% pacjentów stwierdza się w badaniu urodynamicznym zaburzenia funkcji pęcherza w postaci:
 - nieprawidłowej pojemności pęcherza - 51%
 - nieprawidłowej krzywej przepływu – 73%
 - obniżonego przepływu moczu w stosunku do pojemności pęcherza – 49%
 - zalegania moczu w pęcherzu powyżej 5ml – 54%

- zalegania moczu w pęcherzu powyżej 10% jego pojemności – 25%
 - obniżonej podatności pęcherza moczowego – 43%
 - niestabilności mięśnia wypieracza podczas wypełniania pęcherza – 37%
 - nieprawidłowego ciśnienia mikcyjnego wypieracza – 55%
 - wspomaganie mikcji tłocznią brzuszną – 52%.
9. W grupie chłopców w wieku poniżej 10 roku życia najczęściej (81% chorych) występują zaburzenia funkcji typowe dla pęcherza nadreaktywnego i/lub pęcherza o obniżonej podatności .
10. W grupie chłopców w wieku powyżej 10 roku życia częściej występują zaburzenia funkcji charakterystyczne dla pęcherza niedoczynnego.
11. Występowanie zaburzeń czynności pęcherza moczowego jest znamienne statystycznie częstsze w grupie pacjentów z eGFR < 90ml/1,73m² powierzchni ciała.
12. Nie stwierdzono wpływu specyficznych zaburzeń funkcji pęcherza moczowego na występowanie upośledzonej funkcji nerek.

DYSKUSJA

Rozpoznanie wady wrodzonej układu moczowego pod postacią zastawki cewki tylnej w badanej grupie w większości przypadków (66%) miało miejsce w pierwszym roku życia. Najczęstszą przyczyną rozpoczęcia diagnostyki w tym kierunku było zakażenie układu moczowego – 34 pacjentów (54,8%). Podobne tendencje przedstawiają autorzy holenderscy: M. Ghanem i współpracownicy, u których w grupie 116 pacjentów z zastawką cewki tylnej najczęstszą przyczyną rozpoznania również było zakażenie układu moczowego [31]. Ponad połowa chłopców z badanej grupy miała wykonywane ultrasonograficzne badanie screeningowe w czasie ciąży. Jednak skuteczność tej metody przy znanych objawach ultrasonograficznych (poszerzenie układu wyprowadzającego mocz, powiększenie objętości pęcherza i brak cyklicznego opróżniania pęcherza) pozostawała stosunkowo niska i kształtowała się na poziomie 40%. Wszystkie rozpoznania prenatalne w przedstawionej w pracy grupie chorych były postawione w ostatnich 8 latach. Pacjenci z wadą rozpoznaną prenatalnie nie wykazywali w analizach statystycznych lepszej funkcji nerek w porównaniu do grupy z rozpoznaniem postnatalnym. Brak wpływu rozpoznania prenatalnego na rokowanie pacjentów z zastawką cewki tylnej jest zgodny z doniesieniami innych autorów [24], [46], [76]. Wydaje się, że wczesne rozpoznanie zastawki cewki tylnej możliwe dzięki badaniom prenatalnym wpływa na poprawę wczesnego rokowania chorych, ze zmniejszeniem śmiertelności z powodu ciężkich zakażeń układu moczowego. Wpływ wczesnego rozpoznania na poprawę późnego rokowania jest nieudowodniony. Prawdopodobnie stopień nasilenia zmian dysplastycznych powstających w nerkach we wczesnych tygodniach życia płodowego wywiera znacznie większy wpływ na późne rokowanie, niż postnatalne uszkodzenia nerek wtórne do zakażeń układu moczowego.

W badaniach ultrasonograficznych u 67,8% chłopców z ZCT stwierdzono od urodzenia zatarcie zróżnicowania korowo-rdzeniowego nerek. Patologia ta jest objawem uszkodzenia morfologicznego nerek. Nie jest to obraz charakterystyczny dla uropatii zaporowych, a jedynie świadczy o uszkodzeniu mięszu nerki [61], [82]. Wyniki te wskazują na obecność dość rozległych zmian dysplastycznych powstałych w życiu płodowym wskutek obecności przeszkody podpęcherzowej

utrudniającej odpływ moczu. Obserwacje badaczy z ośrodka niemieckiego, którzy przeanalizowali obraz histologiczny 13 nerek usuniętych pacjentom z ZCT, stwierdzając obecność pierwotnych zmian dysplastycznych u 80%, potwierdzają ten wniosek [34]. W badaniach przeprowadzonych przez autorów amerykańskich na grupie chłopców z zastawką cewki tylnej oceniono zatarcie struktury korowordzeniowej nerek jako wskaźnik o niskiej czułości obniżenia filtracji kłębuskowej, niemniej jednak tylko niewielka grupa pacjentów z obniżoną filtracją kłębuskową ma prawidłowy obraz nerek [23]. W badanej grupie zatarcie struktury korowordzeniowej stanowiło czynnik ryzyka rozwoju upośledzonej funkcji nerek. Obecność tego objawu ultrasonograficznego u noworodków z ZCT prawdopodobnie świadczy o obecności nasilonych zmian dysplastycznych i znacznie zmniejszonej ilości czynnej tkanki nerkowej. Prawdopodobieństwo rozwoju niewydolności nerek jest u tych chorych zwiększone. Analiza krzywych przeżycia wykazała, że po 10 latach obserwacji liczba chorych z obniżoną filtracją kłębuskową jest prawie dwukrotnie większa w grupie chłopców, którzy w wyjściowym badaniu ultrasonograficznym mieli zatartą strukturę korowordzeniową nerek.

U chłopców urodzonych z ZCT stwierdzono znaczne zmiany w drogach wyprowadzających mocz. Wodonercze zdefiniowane zgodnie z klasyfikacją Society for Fetal Urology jako poszerzenie układu kielichowo-miedniczkowego powyżej 10mm w wymiarze przednio-tylnym stwierdzono u 40% pacjentów obustronnie, u 30% pacjentów jednostronnie, a bez poszerzenia układu wyprowadzającego pozostawało jedynie 30% pacjentów. Podobne obserwacje wykazano w badaniach innych autorów [65]. Nie stwierdzono jednak korelacji między pierwotnym poszerzeniem układu wyprowadzającego a późniejszym obniżeniem GFR. Stwierdzenie w badaniu cystoureterografii mikcyjnej nasilonego obustronnego odpływu pęcherzowo-moczowodowego świadczy o występowaniu już w życiu płodowym wysokich ciśnień w układzie moczowym, prowadzących do poszerzenia układu wyprowadzającego i cewek moczowych wraz z redukcją ilości czynnych nefronów [87].

W badanej grupie stwierdzono istnienie korelacji pomiędzy występowaniem odpływu wysokiego (3-5) stopnia, a obniżeniem filtracji kłębuskowej. Potwierdza to hipotezę pierwotnego uszkodzenia nerek poprzez wzrost ciśnień w układzie

moczowym będącego skutkiem wytworzenia się przeszkody podpęcherzowej. Po 10 latach dwukrotnie więcej chłopców urodzonych z obustronnym wysokim odpływem pęcherzowo-moczowodowym (40%) miało obniżoną filtrację kłębuszkową w stosunku do chorych bez VUR (20%). Stwierdzenie obecności odpływu pęcherzowo-moczowodowego w postnatalnym badaniu cystografii mikcyjnej pozwala na wczesną identyfikację pacjentów, u których przebieg choroby może być niepomyślny, i którzy wymagają ścisłego monitorowania funkcji nerek. Problem odpływu pęcherzowo-moczowodowego jako niekorzystnego czynnika prognostycznego dla funkcji nerek był przedmiotem analizy badawczej kilku ośrodków, gdzie stwierdzono, podobnie jak w grupie badanej, negatywny wpływ refluksu na dalszą funkcję nerek [31], [59], [72].

Kolejnym czynnikiem ryzyka rozwoju upośledzonej funkcji nerek był rodzaj pierwotnego zabiegu odbarczającego (resekcja zastawki cewki tylnej, nadłonowe odprowadzenie moczu, przetoki moczowodowo-skrórne). W badanej grupie obserwowano istotny statystycznie częstszy rozwój tych patologii u pacjentów po zabiegu wytworzenia przetok moczowodowo-skrórnych. Wydaje się jednak, że to nie rodzaj zabiegu wpływa na dalsze losy pacjentów, a stopień nasilenia zmian anatomicznych w drogach moczowych. Potwierdza to fakt, że aż 79% pacjentów poddanych zabiegowi wyłonienia przetok moczowodowo skórnych miało odpływ pęcherzowo-moczowodowy wysokiego stopnia w pierwszym badaniu cystografii mikcyjnej.

Problem uszkodzenia nerek u chorych z zastawką cewki tylnej został opisany w ostatnich latach przez kilku autorów [88], [20], [22], [59], [69], [88]. Według autorów raportu North America Pediatric Renal Transplant Cooperative Study uropatie zaporowe stanowią najczęstszą przyczynę przewlekłej niewydolności nerek w grupie wiekowej od 0 do 18 lat [86]. Podobne dane prezentuje Żurowska i in. w doniesieniu na temat przyczyn schyłkowej niewydolności nerek uzyskanych z Polskiego Rejestru Leczenia Nerkozastępczego u Dzieci. W tej grupie u 25% chłopców jako przyczynę rozwoju schyłkowej niewydolności nerek podaje się uropatię zaporową, z której większość to zastawka cewki tylnej [98]. W badanej grupie znaczny odsetek pacjentów (40,32%) ma obniżoną filtrację kłębuszkową poniżej $90\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$, a 15% pacjentów poniżej $60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$. Biorąc pod uwagę kryteria rozpoznania

Przewlekłej Choroby Nerek zaproponowane przez NFK KDOQI Guidelines odsetek pacjentów z uszkodzeniem nerek wynosi 77%. W badanej grupie 5% pacjentów osiągnęło stadium schyłkowej niewydolności nerek i poddawane jest leczeniu nerkozastępczemu.

Analiza krzywej przeżycia pacjentów z prawidłowym GFR pokazuje gwałtowny spadek w pierwszych dwu latach życia. Wskazuje to na dużą rolę uszkodzenia nerek w okresie prenatalnym. Nasilenie zmian dysplastycznych u połowy chorych jest tak duże, że prowadzi do obniżenia się filtracji kłębuszkowej w pierwszych dwóch latach życia. Doniesienia o nieprawidłowym rozwoju nerek i ich dysplazji w przebiegu wewnątrzmacicznego bloku odpływu moczu mogą stanowić potwierdzenie tego wniosku [13], [34], [96].

W badanej grupie oceniano również inne parametry funkcji nerek, celem lokalizacji uszkodzenia w ich strukturze. Wykazano obecność albuminurii u 33% badanych, świadczącej o uszkodzeniu bariery filtracyjnej. Obecność beta2-mikroglobulinurii u 35% badanych chłopców z zastawką cewki tylnej wykazuje, iż uszkodzeniu ulega również kanalik proksymalny nefronu. Ocena ciężaru właściwego moczu, którego obniżenie stwierdzono u 48,4% pacjentów pozwala stwierdzić uszkodzenie cewek zbiorczych odpowiedzialnych za resorpcję wolnej wody i tym samym za zagęszczanie moczu. Upośledzone zagęszczanie moczu w badanej grupie z zastawką cewki tylnej skutkowało obecnością poliurii obserwowanej u 43% pacjentów.

Obecność poliurii u pacjentów z zastawką cewki tylnej potwierdza się w innych badaniach chłopców z tym schorzeniem. Badacze tureccy stwierdzili występowanie tego zaburzenia u 25% chorych, a badacze szwedzcy u 23% chorych [53], [65]. Dwukrotnie częstsza obserwacja poliurii w badanej grupie może wynikać z faktu innej definicji tego zjawiska, niż w grupach z piśmiennictwa.

W badanej grupie stwierdzono wpływ poliurii na pojemność pęcherza. Patologicznie duża pojemność pęcherza moczowego (powyżej 150% EBC) występuje znamienne statystycznie częściej u pacjentów z poliurią. Diureza dobowa przekraczająca wartości prawidłowe powoduje nadmierne rozciąganie pęcherza moczowego, szczególnie w godzinach nocnych, gdy częstość mikcji jest mniejsza z uwagi na sen. Wśród badaczy europejskich i amerykańskich panują odmienne poglądy na temat leczenia tej patologii [53], [65]. Autorzy tureccy

proponują, aby w leczeniu pacjentów zastosować syntetyczne analogi wazopresyny celem obniżenia diurezy i zapobiegnięciu nadmiernego rozciągania pęcherza moczowego [65]. Inne podejście prezentują autorzy amerykańscy sugerując zakładanie cewnika odbarczającego do pęcherza w czasie nocy celem uniknięcia jego nadmiernego rozciągania [53].

Zaburzenia funkcji pęcherza obserwowane u chorych z zastawką cewki tylnej dotyczyły zarówno fazy gromadzenia jak i wydalania moczu.

Analiza dzienników mikcji u badanych pacjentów wykazała nieprawidłową pojemność czynnościową pęcherza u 39% pacjentów, a nieprawidłową częstość oddawania moczu u 34% pacjentów. Rejestracja częstości i objętości mikcji prowadzona w domu przez pacjenta jest nieodzownym elementem oceny funkcji pęcherza moczowego. W zaleceniach dotyczących diagnostyki i leczenia zaburzeń mikcji u dzieci dziennik mikcji stanowi pierwsze i podstawowe narzędzie oceny [68]. Pozwala on na poznanie rzeczywistej czynnościowej pojemności pęcherza moczowego. Dziennik mikcji jest ponadto jedynym narzędziem pozwalającym ocenić częstość oddawania moczu w ciągu doby, a dane uzyskane w ten sposób pozwalają rozpoznać dysfunkcję pęcherza. W badanej grupie 34% pacjentów oddawało mocz nieprawidłową ilość razy, a większość z nich stanowiła grupa z podwyższoną częstością mikcji.

Ocena pojemności pęcherza i częstości mikcji wraz z objawami pod postacią moczenia nocnego i/lub dziennego, parć naglących, nawrotowych zakażeń układu moczowego pozwala na wysunięcie podejrzenia co do rodzaju dysfunkcji pęcherza. Jednocześnie, wraz z badaniem urodynamicznym daje szerszy obraz zaburzeń czynności pęcherza i pozwala na lepszą obiektywizację wyników badań.

Na podstawie badań urodynamicznych stwierdzono nieprawidłowy zapis krzywych uroflowmetrycznych u 67% pacjentów. Najczęściej występującą nieprawidłowością było spłaszczenie krzywej, świadczące o obniżonym przepływie moczu w jednostce czasu. Przyczyną tego stanu rzeczy może być obniżone ciśnienie wypieracza podczas mikcji, jednak w analizowanej grupie nie stwierdzono takiej zależności. Innym powodem może być niska podatność cewki moczowej w miejscu resekcji zastawki, utrudniająca przepływ moczu. Zjawisko to

zdaje się potwierdzać fakt, iż w grupie pacjentów ze spłaszczoną krzywą mikcyjną, 37% pacjentów generuje ciśnienie wypieracza powyżej normy.

Następnym parametrem stosowanym w ocenie przepływu moczu jest stosunek kwadratu przepływu maksymalnego do pojemności pęcherza. W warunkach prawidłowych (Q_{max})² jest większe od pojemności pęcherza [68]. Zależności takiej nie stwierdzono u 49% pacjentów z badanej grupy, co potwierdza obserwację o dużej częstości występowania obniżonego przepływu moczu. Nieco niższą częstość (34%) upośledzenia przepływu rejestrowali Puri i wsp. w badaniach nad grupą pacjentów z zastawką cewki tylnej [74]. Jednak w pracy tej uznano przepływ moczu za upośledzony jeśli Q_{max} był niższy niż 10ml/s, bez uzależniania tej granicy od pojemności pęcherza w chwili badania, co kłóci się z faktem zależności przepływu od objętości mikcji [68].

Kolejnym parametrem ocenianym podczas badania uroflowmetrycznego jest zalegania moczu po mikcji. W badanej grupie stwierdzono zaleganie moczu powyżej 10% pojemności pęcherza u 25% pacjentów. Wyniki są porównywalne do uzyskiwanych przez Holmdahl i wsp. w pracy z 1996 roku oraz innych badaczy [41], [74]. Analiza możliwych przyczyn zalegania moczu wykazała, iż ani aktywność zwieracza zewnętrznego cewki moczowej, ani ciśnienie wypieracza pęcherza moczowego nie koreluje z jego występowaniem. Silną korelację natomiast stwierdzono między zaleganiem moczu po mikcji, a upośledzonym przepływem moczu w czasie uroflowmetrii. Wskazuje to na kluczową rolę przeszkody mechanicznej, a nie czynnościowej, w dysfunkcji pęcherza moczowego polegającej na zaleganiu moczu powyżej 10% BC.

Podczas oceny funkcji pęcherza w badaniu uroflowmetrycznym rejestrowana jest pojemność pęcherza moczowego. W opisywanej grupie prawidłową pojemność pęcherza stwierdzono u 50% badanych, obniżoną u 19%, a podwyższoną u 31%. Wyniki te dobrze korelują z wynikami badań uroflowmetrycznych przeprowadzonych w grupie 116 pacjentów holenderskich [31]. Na uwagę zasługuje fakt mniejszej częstości występowania nieprawidłowych pojemności pęcherza ocenianych za pomocą dziennika mikcji, niż uroflowmetrii. Przyczynę tego zjawiska należy upatrywać w stresie towarzyszącym badaniu urodynamicznemu w nieznanym środowisku dziecka. Wydaje się, iż bardziej odpowiednią metodą oznaczenia pojemności pęcherza u dziecka jest ocena

dokonywana za pomocą dziennika mikcji. Badanie to przeprowadzane w warunkach domowych lepiej oddaje rzeczywistą pojemność pęcherza, również z uwagi na większą liczbę pomiarów w porównaniu do badania urodynamicznego.

Podczas cystometrii wodnej analizowano częstość występowania obniżonej podatności pęcherza moczowego w badanej grupie. Występowanie tego zaburzenia stwierdzono u 43% chorych. Parametr ten był przedmiotem analizy wielu badaczy, jednak kryteria zastosowane w jego ocenie w wielu przypadkach różniły się od zalecanych przez ICCS. W zależności od wyznaczonej granicy podatności pęcherza moczowego, poniżej której uznawano ją za obniżoną, stwierdzano występowanie tego zaburzenia u od 26% do 74% pacjentów z zastawką cewki tylnej [3], [17], [41], [74]. Obniżenie podatności pęcherza moczowego świadczy o jego przebudowie, polegającej na pogrubieniu ściany pęcherza związanej z przerostem włókien mięśniowych. Korelację taką wykazano w badanej grupie, gdzie stwierdzono istotnie statystycznie częstsze występowanie pogrubienia ściany pęcherza moczowego w badaniu ultrasonograficznym w grupie pacjentów z obniżoną podatnością pęcherza stwierdzoną w badaniu urodynamicznym. Skutkuje to zmniejszeniem objętości moczu, która może być gromadzona w pęcherzu z niskim ciśnieniem. Występowanie takich zmian wykazano w pracy eksperymentalnej nad zachowaniem pęcherza moczowego u świnek morskich po wytworzeniu sztucznej przeszkody podpęcherzowej [54].

Kolejnym parametrem funkcji pęcherza moczowego ocenianym podczas cystometrii wodnej jest zachowanie mięśnia wypieracza pod wpływem wypełniania. W warunkach prawidłowych nie obserwuje się skurczów wypieracza w odpowiedzi na narastające wypełnianie. Niestabilność mięśnia wypieracza, definiowaną jako skurcze podczas napełniania o amplitudzie powyżej 15 cm słupa wody, stwierdzono u 37% pacjentów z badanej grupy. Częstość występowania tego zaburzenia u pacjentów z zastawką cewki tylnej podawana jest w piśmiennictwie od 18%-88%, w zależności od średniego wieku badanej grupy i przyjętej definicji tego zjawiska [31], [40], [41], [50], [59], [64], [74]. Niestabilność mięśnia wypieracza powoduje szereg objawów jak: naglące parcia na mocz, moczenie dzienne i nocne. Rozpoznanie to kwalifikuje pacjenta do leczenia farmakologicznego lekami blokującymi receptory cholinergiczne w dnie pęcherza odpowiedzialne za czynność skurczową.

Podczas cystometrii mikcyjnej oceniano ciśnienie jakie generuje wypieracz podczas mikcji. Uzyskane wartości sklasyfikowano zgodnie z zaleceniami ICCS jako obniżone, prawidłowe i podwyższone. W badanej grupie stwierdzono u 45% chłopców z zastawką cewki tylnej prawidłowe ciśnienia mikcyjne, u 19% obniżone, a u 35% przekraczające 90 cm H₂O uznawane za podwyższone. Nieprawidłowe, obniżone ciśnienie mikcyjne może prowadzić do zalegania moczu po mikcji. Zależności tej nie zaobserwowano w badanej grupie, prawdopodobnie z powodu wytworzenia mechanizmu kompensacyjnego pod postacią mikcji wspomaganą tłocznią brzuszną. Stwierdzono wysoką zależność w występowaniu wspomaganą mikcją tłocznią brzuszną u pacjentów z obniżonym ciśnieniem mikcyjnym wypieracza. Uzyskane wyniki dotyczące nieprawidłowego ciśnienia mięśnia wypieracza podczas mikcji są porównywalne z badaniami grupy holenderskiej u 116 chłopców z zastawką cewki tylnej [31]. Nieco odmienne wyniki przedstawia De Gennaro stwierdzając obecność prawidłowego ciśnienia mikcyjnego jedynie u 27% pacjentów, a obniżone ciśnienie mikcyjne u 36% pacjentów. W pracy tej analizie poddano badania urodynamiczne wyselekcjonowanej grupy 11 chłopców między 8 a 11 rokiem życia z zaburzeniami mikcji, co może istotnie wpływać na uzyskane wyniki [19].

Analiza zapisów badań urodynamicznych w grupie chłopców z zastawką cewki tylnej wykazała dużą częstość wspomaganą mikcją tłocznią brzuszną. Nieprawidłowość tą zarejestrowano u ponad połowy pacjentów z badanej grupy. Przyczyną tego faktu jest najczęściej trudność w całkowitym opróżnieniu pęcherza, osiąganym jedynie przy pomocy skurczu mięśnia wypieracza. Konieczność dodatkowego wspomaganą mikcją obserwowano głównie u pacjentów z niskim ciśnieniem wypieracza, ale również u części pacjentów z prawidłowym ciśnieniem wypieracza, co świadczy o obecności przeszkody podpęcherzowej utrudniającej oddawanie moczu.

Na podstawie analizy całości obrazu urodynamicznego wyróżniono cztery rodzaje zaburzeń funkcji pęcherza występujące u pacjentów z zastawką cewki tylnej:

- pęcherz niestabilny charakteryzujący się niekontrolowanymi skurczami podczas wypełniania, mogącymi powodować mimowolne moczenie, i

nadmiernym skurczem podczas mikcji z wysokimi ciśnieniami, mogącymi powodować odpływ pęcherzowo-moczowodowy

- pęcherz o obniżonej podatności z obniżoną pojemnością i przerostem ściany. Skutkuje to częstymi mikcjami lub moczeniem i stale utrzymującym się wysokim ciśnieniem śródpęcherzowym. Przerost ściany pęcherza może powodować utrudnienie odpływu moczu z górnego piętra dróg moczowych i narastanie wodonercza z powodu wtórnego zwężenia przypęcherzowego moczowodu.
- pęcherz niestabilny o obniżonej podatności łączący cechy poprzednich dwu typów. pęcherz niewydolny charakteryzujący się dużą objętością, patologicznie niskimi ciśnieniami mikcyjnymi wymagającymi wspomaganie tłoczną brzusznią, obniżoną częstością mikcji i zaleganiem moczu w pęcherzu.

Trzy pierwsze typy zaburzeń wydają się być skrajnie odmienne od czwartego, co obserwowali również inni badacze [17], [40], [64].

Wpływ pierwotnego zabiegu operacyjnego na dalszą funkcję pęcherza moczowego stanowił przedmiot badań kilku ośrodków, a wnioski wyciągane na ich podstawie są sprzeczne. W badanej grupie stwierdzono, że jedynie u części pacjentów po przezcewkowej resekcji zastawki stwierdza się prawidłową funkcję pęcherza moczowego. U wszystkich chłopców, którzy wymagali zabiegu wyłonienia przetok moczowodowo-skrónych lub nadłonowego odprowadzenia moczu stwierdzano nieprawidłowości w badaniu urodynamicznym. Badacze indyjscy podczas obserwacji funkcji pęcherza u 67 pacjentów z zastawką cewki tylnej stwierdzili, że pierwotna resekcja daje najlepsze efekty w stosunku do późniejszej funkcji pęcherza [74]. Mankamentem tej pracy jest bardzo mała, licząca zaledwie 4 pacjentów podgrupa pacjentów po wyłonieniu przetok moczowodowo-skrónych, co utrudnia wyciąganie wniosków. Podobne wnioski przedstawia grupa badaczy amerykańskich, wskazująca jako przyczynę takiego stanu rzeczy opóźnienie rozpoczęcia prawidłowego cyklu napękania i opróżniania pęcherza u pacjentów z przetokami [14].

Odmienne punkt widzenia przedstawia Ghanem i wsp. w pracy oceniającej 36 pacjentów z zastawką cewki tylnej po wyłonieniu przetok moczowodowo-skrónych

typu Sobera. W jego opinii rodzaj zabiegu pozostaje bez wpływu na dalszą funkcję pęcherza [30].

Bartsch i współpracownicy stwierdzili dwukrotnie gorszą funkcję przeszczepu po 5 letnim okresie obserwacji u pacjentów z zastawką cewki tylnej po zabiegu wyłonienia przetok, w porównaniu do pacjentów po pierwotnej resekcji zastawki cewki tylnej [7]. Podkreśla to negatywny wpływ zabiegu wyłonienia przetok moczowodowo-skórnych na odległe rokowanie.

Celem oceny dynamiki zmian zaburzeń funkcji pęcherza moczowego w czasie, przeprowadzono analizy porównawcze badanych parametrów w młodszej i starszej grupie wiekowej. Granicą kwalifikującą do poszczególnych grup wiekowych był 10 rok życia. Obie grupy nie różniły się pod względem wyjściowych parametrów mogących determinować funkcję nerek i pęcherza moczowego: jak rodzaj pierwszego zabiegu operacyjnego, wyjściowy obraz ultrasonograficzny nerek pod względem zatarcia zróżnicowania korowo-rdzeniowego i obecności wodonercza oraz obecność i stopień odpływu pęcherzowo-moczowodowego. Zaburzenia funkcji pęcherza wykazały dynamikę związaną z wiekiem. Ocena zalegania moczu po mikcji w czasie badania uroflowmetrycznego wykazała częstsze występowanie tej patologii w starszej grupie wiekowej. Różnica ta była znamienna statystycznie jedynie przy wprowadzeniu bardziej restrykcyjnego kryterium zalegania (powyżej 5ml) postulowanego przez ICCS [68]. Zależności tej nie stwierdzono definiując znamienne zaleganie moczu po mikcji jako przekraczające 10% pojemności pęcherza przed mikcją. Brak tej zależności należy tłumaczyć faktem stosowania mechanizmu kompensacyjnego pod postacią mikcji wspomaganą tłocznią brzuszną, pozwalającej na lepsze, jednakże nie całkowite opróżnienie pęcherza. Obserwacje te potwierdzają doniesienia z piśmiennictwa, gdzie również nie obserwowano różnic pomiędzy grupami wiekowymi w znamienym zaleganiu moczu po mikcji definiowanym jako 10% lub 20% wyjściowej pojemności pęcherza [17], [41].

Analiza różnic w podatności pęcherza moczowego między grupą młodszą i starszą wykazała znamienne częstsze występowanie patologicznie obniżonej podatności w młodszej grupie wiekowej. W badanej grupie, aż 64% pacjentów do 10 roku życia miało obniżoną podatność pęcherza moczowego, w porównaniu do 13% w grupie starszej. Obserwacje te są zgodne z doniesieniami autorów

amerykańskich badających to zjawisko w różnych grupach wiekowych pacjentów z zastawką cewki tylnej [64]. Zjawisko to należy tłumaczyć faktem pierwotnej odpowiedzi pęcherza na przeszkodę w odpływie moczu. Polega ona na przeroście jego warstwy mięśniowej i zwiększonym udziale włókien kolagenowych w ścianie pęcherza, co powoduje zmniejszenie elastyczności i możliwości zwiększania objętości z zachowaniem niskiego ciśnienia. Zmiany takie wykazano w badaniach doświadczalnych na zwierzętach z wytworzoną przeszkodą podpęcherzową [54]. Niestabilność mięśnia wypieracza podczas wypełniania pęcherza jest kolejnym zaburzeniem występującym znamienne częściej w młodszej grupie wiekowej. Podobne obserwacje u pacjentów z zastawką cewki tylnej opublikowała grupa szwedzka, jak i inni autorzy [19], [41], [64]. Zmniejszanie częstości występowania obniżonej podatności pęcherza i niestabilności mięśnia wypieracza wraz z wiekiem tłumaczyć należy mechanizmem dekompensacyjnym. Wraz ze wzrostem pacjenta wzrasta dobową objętość moczu powodująca rozciąganie pęcherza moczowego, jednak z uwagi na pierwotną przebudowę traci on zdolność prawidłowej kurczliwości na rzecz nadmiernego rozciągnięcia. Tezę tą potwierdzają obserwacje zmian ciśnień generowanych przez mięsień wypieracz podczas mikcji wraz ze wzrastaniem pacjentów. W młodszej grupie pacjentów 48%, generowało nieprawidłowo wysokie ciśnienia powyżej 90 cm słupa wody, a jedynie u 7% obserwowano nieprawidłowo niskie maksymalne ciśnienia mikcyjne nieprzekraczające 50 cm słupa wody. Odwrotną proporcję stwierdzono w grupie pacjentów badanych po 10 roku życia, gdzie jedynie u 13% pacjentów rejestrowano ciśnienia przekraczające 90 cm słupa wody w porównaniu do 40% z nieprawidłowo niskim maksymalnym ciśnieniem mikcyjnym. Powyższe obserwacje zgodne z doniesieniami innych autorów wskazują na ewolucję zaburzeń funkcji pęcherza [19], [41]. Wyjściowo obserwowane pęcherze o niskiej podatności, z cechami niestabilności, generujące patologicznie wysokie ciśnienia mikcyjne z biegiem czasu dekompensują się do zbiorników gromadzących mocz z niskim ciśnieniem, które utraciły zdolność skurczu mikcyjnego.

Wpływ funkcji pęcherza na przebieg nefropatii zaporowej u pacjentów z zastawką cewki tylnej jest problemem mało poznanym. W piśmiennictwie dostępnym w bazie MEDLINE w styczniu 2008 roku odnaleziono jedynie 2 doniesienia, w których podjęto próbę oceny zaburzeń funkcji pęcherza jako

czynnika ryzyka rozwoju przewlekłej choroby nerek [31], [60]. W badanej grupie wykazano, iż dysfunkcja pęcherza istotnie statystycznie częściej występuje w grupie pacjentów z obniżeniem GFR. Takiej samej obserwacji dokonali autorzy holenderscy i brazylijscy analizujący grupy 116 i 59 chłopców z zastawką cewki tylnej [31], [60].

Wydaje się, że wielkość przeszkody, jaką stanowi zastawka w życiu płodowym, jest głównym elementem determinującym nasilenie uszkodzenia nerek i pęcherza moczowego po urodzeniu. Specyficznym zaburzeniem stwierdzanym w ocenie urodynamicznej funkcji pęcherza w badanej grupie, występującym znamienne częściej u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, jest obniżony przepływ moczu w jednostce czasu w stosunku do pojemności pęcherza. Jak pokazują wcześniejsze analizy, obniżony przepływ moczu nie koresponduje z żadną specyficzną dysfunkcją wypieracza i może być skutkiem upośledzonej jego kurczliwości, jak i skutkiem niskiej podatności cewki moczowej w miejscu resekcji.

Inne analizowane parametry mówiące o dysfunkcji pęcherza nie korelowały w sposób istotny statystycznie z obniżeniem GFR. Podobne wnioski wyciągnęli inni badacze [31], [60].

Zaburzenia funkcji nerek i pęcherza w badanej grupie pacjentów z zastawką cewki tylnej w wyniku przeprowadzonych analiz wydają się być głównie skutkiem pierwotnej przeszkody podpęcherzowej. Stopień upośledzenia odpływu moczu z pęcherza, zależny od wielkości wady anatomicznej przed korekcją powoduje szerokie spektrum nasilenia zmian. W badanej grupie obserwowano dużą rozpiętość nasilenia zmian: od pacjentów z niewielkimi dysfunkcjami pęcherza i prawidłową funkcją nerek po chorych z całkowitą dysfunkcją pęcherza wymagających augmentacji pęcherza i rozwijających schyłkową niewydolność nerek. Podobną różnorodność w nasileniu patologii związanych z funkcją nerek i pęcherza obserwowali inni autorzy [79], [97].

Zaburzenie w odpływie moczu powoduje nieprawidłowy rozwój nerek w życiu płodowym i stanowi główny czynnik upośledzający ich postnatalną funkcję. Wskazuje na to wysoki odsetek pacjentów z obniżeniem GFR w pierwszych latach życia. Podobna sytuacja ma miejsce w odniesieniu do funkcji pęcherza moczowego. W świetle tych faktów najbardziej odpowiednie wydaje się stwierdzenie, iż obserwowane dysfunkcje pęcherza i upośledzona funkcja nerek

są przede wszystkim skutkiem przeszkody w odpływie moczu spowodowanym zastawką cewki tylnej i wspólnie należą do obrazu klinicznego wady. Monitorowanie funkcji nerek przy pomocy badań laboratoryjnych pozwala wyróżnić grupę pacjentów wymagających ścisłej obserwacji i leczenia powikłań ich przewlekłej choroby. Cykliczne badania urodynamiczne pozwalają na określenie rodzaju zaburzeń i dynamiki ich zmian, czego konsekwencją jest prowadzenie właściwej terapii zachowawczej. Jest to szczególnie ważne u pacjentów u których progresja przewlekłej choroby nerek doprowadzi do ich schyłkowej niewydolności i konieczności przeszczepu, gdyż kwalifikacja chorego i powodzenie tego zabiegu w dużej mierze zależy od właściwej funkcji dolnych dróg moczowych. Nie bez znaczenia jest również wpływ terapii na kontrolę mikcji, która w dużym stopniu wpływa na komfort życia pacjenta. Należy ponadto pamiętać, że większość chłopców wchodzi w dorosłe życie mając przewlekłą chorobę nerek oraz dysfunkcję pęcherza i wymaga dalszej ścisłej kontroli nefrologicznej i urologicznej.

WNIOSKI

1. Zaburzenia funkcji nerek związane z powstaniem zmian dysplastycznych w nerkach są częścią obrazu klinicznego pacjentów urodzonych z zastawką cewki tylnej.
2. Stopień uszkodzenia nerek jest zdeterminowany w chwili urodzenia przez nasilenie zmian dysplastycznych powstałych wskutek zaburzeń nefronogenezy.
3. Zaburzenia funkcji pęcherza moczowego wtórne do powstałych w życiu płodowym zaburzeń morfologicznych i czynnościowych pęcherza są składową obrazu klinicznego chorych z zastawką cewki tylnej.
4. Zaburzenia funkcji pęcherza ewoluują z wiekiem od pęcherza nadreaktywnego z obniżoną podatnością do pęcherza niedoczynnego z niewydolnym wypieraczem.
5. Stopień nasilenia uszkodzenia nerek oraz powstałych zaburzeń pęcherza moczowego są zdeterminowane w dużym stopniu w momencie powstania przeszkody podpęcherzowej, natomiast ich progresja po urodzeniu jest niezależna.

STRESZCZENIE

Zastawka cewki tylnej jest najczęstszą wadą rozwojową dolnych dróg moczowych u chłopców. Późne następstwa tej wady pod postacią uszkodzenia funkcji nerek i zaburzeń czynności pęcherza moczowego występują u dużej części pacjentów z tej grupy. Celem pracy było określenie częstości występowania zaburzeń funkcji nerek i pęcherza w badanej grupie, ich wzajemnej zależności oraz identyfikacji czynników wpływających na ich rozwój.

Badania przeprowadzono wśród 62 chłopców w wieku od 2 do 20 lat urodzonych z zastawką cewki tylnej.

Uszkodzenie nerek oceniano na podstawie szacowanej wielkości filtracji kłębuszkowej oraz obecności wskaźników uszkodzenia kłębuszków i kanalików nerkowych, a funkcje pęcherza na podstawie dziennika mikcji oraz badania urodynamicznego.

W toku przeprowadzonych analiz stwierdzono cechy przewlekłej choroby nerek u 77% pacjentów, obniżenie eGFR u 40% chorych, a zaburzenia funkcji pęcherza moczowego u 89% chorych z badanej grupy. Zatarcie struktury korowordzeniowej w pierwszym badaniu ultrasonograficznym i obustronny odpyływ wysokiego stopnia w cystografii mikcyjnej zidentyfikowano, jako czynniki ryzyka rozwoju upośledzenia funkcji nerek. Ocena krzywych przeżycia prawidłowej filtracji kłębuszkowej dodatkowo wskazywała na dominujący wpływ wczesnego uszkodzenia prenatalnego na dalsze rokowanie pacjentów.

Zaburzenia funkcji pęcherza moczowego zmieniały się wraz z upływem czasu. W młodszej grupie chorych obserwowano zaburzenia pod postacią obniżenia pojemności pęcherza, obniżenia podatności pęcherza i niestabilność mięśnia wypieracza pęcherza. W starszej grupie chłopców dominowały zaburzenia związane z niewydolnością pęcherza moczowego. Obecność zaburzeń funkcji pęcherza silnie korelowała z upośledzeniem funkcji nerek. W toku przeprowadzonych analiz nie stwierdzono natomiast wpływu specyficznych rodzajów zaburzeń funkcji pęcherza moczowego na zaburzenia funkcji nerek.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że kluczową rolę dla rozwoju przewlekłej choroby nerek i obniżenia filtracji kłębuszkowej mają zmiany dysplastyczne powstałe w życiu płodowym. Chłopcy rodzą się z różnym stopniem

Streszczenie

nasilenia zmian dysplastycznych w nerkach oraz nieprawidłowości dróg moczowych. Nasilenie tych zmian stwierdzone po urodzeniu w dużym stopniu determinuje ich odległe rokowanie co do funkcji nerek oraz zaburzeń czynności pęcherza.

Z uwagi na dużą częstość występowania dysfunkcji nerek i pęcherza grupa pacjentów urodzonych z zastawką cewki tylnej wymaga stałej opieki nefrologicznej i urologicznej.

PIŚMIENICTWO

1. Abitbol C E, Chandar J, Onder A M, Nwobi O, Montane B, i in. Profiling proteinuria in pediatric patients. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 995-1002
2. Agarwal S Urethral valves. *BJU Int* 1999; 84: 570-578
3. Androulakakis PA, Karamanolkis DK, Tsaouridis G, Stefanidis AA, Palaeodimos I, Myogenic bladder decompensation in boys with a history of posterior urethral valves is caused by secondary bladder neck obstruction? *BJU Int* 2005; 96: 140-143
4. Angielski S, Dominiczak MH, Jakubowski Z *Biochemia kliniczna*, Perseusz, Sopot, 2000
5. Bajpaj M, Pratap A, Tripathi M, Bal CS, Posterior urethral valves: preliminary observations on the significance of plasma renin activity as a prognostic marker. *J Urol* 2005; 173: 592-594
6. Barrat MT, Niaudet P *Clinical Evaluation*. w: *Pediatric Nephrology* ed. Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2004
7. Bartsh L, Sarwal M, Orlandi P, Yorgin P, Salvatierra O Limited surgical interventions in children with posterior urethral valves can lead to better outcomes following renal transplantation. *Pediatr Transplantation* 2002; 6: 400-405
8. Becker W, Meller J, Zappel H, Leenen A, Seseke F, *Imaging in Paediatric Urology* Springer-Verlag, Berlin, 2003
9. Bergon E, Granados R, Fernandez-Segoviano P, Miravalles E, Bergon M Classification of renal proteinuria: a simple algorithm. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 1097-1098
10. Bloom D, Lebowitz RL, Bauer SB Correlation of cystographic bladder morphology and neuroanatomy in boys with posterior urethral valve. *Pediatr Radiol* 1997; 27: 553-556
11. Bosio M, Manzoni A, Detection of posterior urethral valves with voiding cystourethrosonography with echo contrast. *J Urol* 2002; 168: 1711-1715
12. Chevalier RL, Roth J *Obstructive uropathy* w: *Pediatric Nephrology* ed. Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2004

13. Chevalier RL, Thornhill BA, Chang AY Recovery from release of ureteral obstruction in rat: relationship to nephrogenesis. *Kidney Int* 2002; 61: 2033-2043
14. Close CE, Carr MC, Burns MW, Mitchel ME Lower urinary tract changes after early valve ablation in neonates and infants: is early diversion warranted? *J Urol* 1997; 157: 984-988
15. Cohen HL, Susman M, Haller JO, Glassberg KI, Shapiro MA, Zinn DL Posterior urethral valve: Transperineal US for imaging and diagnosis in male infants *Radiology* 1994; 192: 261-264
16. Conti M, Moutereau S, Zater M, Lallali K, Durrbach A, Manivet P, Eschwege P, Loric S Urinary cystatin C as a specific marker of tubular dysfunction. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44: 288-91
17. De Gennaro M, Capitanucci ML, Capozza N, Caione P, Mosiello G, Silveri M Detrusor hypocontractility in children with posterior urethral valves arises before puberty *BJU* 1998; 81 (Suppl. 3): 81-85
18. De Gennaro M, Capitanucci ML, Mosiello P, Caione P, Silveri M The changing urodynamic pattern from infancy to adolescence in boys with posterior urethral valves. *BJU Int* 2000; 85: 1104-1108
19. De Gennaro, Capitanucci ML, Silveri M, Morini FA, Mosiello G Detrusor hypocontractility evolution in boys with posterior urethral valves detected by pressure flow analysis. *J Urol* 2001; 165: 2248-2252
20. Dinneen MD, Duffy PG Posterior urethral valves. *BJU* 1996; 78: 275-281
21. Dinneen MD, Duffy PG, Barratt TM Persistent polyuria after posterior urethral valves. *Br J Urol* 1995; 75: 236-240
22. Drozd D, Drozd M, Gretz N, Mohring K, Mehls O, Scharer K Progression to end-stage renal disease in children with posterior urethral valves. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 630-636
23. Duel BP, Mogbo K, Barthold JS, Gonzalez R Prognostic value of initial renal ultrasound in patients with posterior urethral valves. *J Urol* 1998; 160: 1198-1200
24. El-Ghoneimi A, Desgrippes A, Luton D, Macher MA, Guibourdenche J, Garel C, Muller F, Vuillard E, Lottmann H, Nessmann C, Oury JF, Aigrain Y

- Outcome of posterior urethral valves: to what extent is it improved by prenatal diagnosis? *J Urol* 1999; 162: 849-853
25. 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: 478-80
26. Filler G, Lepage N Should the Schwartz formula for estimation of GFR be replaced by cystatin C formula? *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 981-985
27. Finney H, Newman DJ, Thakkar H, Fell JM, Price CP Reference ranges for plasma cystatin c and creatinine measurements in premature infants, neonates and older children. *Arch Dis Child* 2000; 82: 71-75
28. Friedland GW, Congenital anomalies of the urinary tract w: *Uroradiology an Integrated Approach* ed. Friedland GW, Filly R, Goris ML, Gross D, Kempson RL, Korobkin M, Thurber BD, Walter J Churchill Livingstone Inc., New York, 1983
29. Gastoł P Współczesne teorie powstawania, klasyfikacji i patofizjologii zastawek cewki tylnej. *Urol Pol* 1997; 50: 393-400
30. Ghanem M, Nijman RJM Long-term followup of bilateral high (Sober) urinary diversion in patients with posterior urethral valves and its effect on bladder dysfunction *J Urol* 2005; 173: 1721-1724
31. Ghanem MA, Wolffenbuttel, DeVlyder A, Nijman RJM Long term bladder dysfunction and renal function in boys with posterior urethral valve based on urodynamic findings *J Urol* 2004; 171: 2409-2412
32. Glassberg KI, The valve bladder syndrom: 20 years later *J Urol* 2001; 166: 1406-1414
33. Guignard JP, Santos F Laboratory Investigations w: *Pediatric Nephrology* ed. Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2004
34. Haecker FM, Wehrmann M, Hacker HW, Stuhldreier G, von Schweinitz D Renal dysplasia in children with posterior urethral valve a primary or secondary malformation? *Pediatr Surg Int* 2002; 18: 119-122
35. Hassan MJ, Pope JC, Brock JW, Adams MC Vesicourethral reflux in patients with posterior urethral valves *J Urol* 2003; 170: 1677-1680

36. Hogg R J, Portman R J, Milliner D, Lemley K V, Eddy A i in. Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrom in children: recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and, elimination (PRADE). *Pediatrics* 2000; 105: 1242-1249
37. Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, Portman R, Schwartz GJ, i in. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease in Children and Adolescents: evaluation, classification and stratification. *Pediatrics* 2003; 111: 1416-1421
38. Holmdahl G, Hanson E, Hanson M, Hellstrom AL, Sillen U, Solsnes E Four hour voiding observation in young boys with posterior urethral valve. *J Urol* 1998; 160: 1477-1481
39. Holmdahl G, Sillen U Boys with posterior urethral valves: outcome concerning renal function, bladder function and paternity at ages 31 to 44 years. *J Urol* 2005; 174: 1031-1034
40. Holmdahl G, Sillen U, Bachelard M, Hansson E, Hermansson G, Hjalmas K The changing urodynamic pattern in valve bladders during infancy. *J Urol* 1995; 153: 463-467
41. Holmdahl G, Sillen U, Hanson E, Hermansson G, Hjalmas K Bladder dysfunction in boys with posterior urethral valves before and after puberty. *J Urol* 1996; 155: 694-698
42. Holmdahl G, Sillen U, Hellstrom AL, Sixt R, Solsnes E Does treatment with clean inteermittent catheterization in boys with posterior urethral valves affected bladder and kidney function? *J Urol* 2003; 170: 1681-1685
43. Holmes M, Harrison MR, Baskin LS Fetal surgery for posterior urethral valves: long term analysis. *Pediatrics* 2001; 108: E1-E7
44. Houser M Assessement of proteinuria using random urine sample. *J Pediatr* 1984; 104: 845-848
45. Hutton KA, Thomas DFM, Davies BW Prenatally detected posterior urethral valves: qualitative assessment of second trimester scans and prediction of outcome. *J Urol* 1997; 158: 1022-1025

46. Jee LD, Rickwood AM, Turnock RR, Posterior urethral valves. Does prenatal diagnosis influence prognosis? *BJU* 1993; 72: 830-833
47. Jeffs RD Posterior urethral valves w: *Pediatric Urology* ed. O'Donnell B, Koff SA, Butterworth-Heinemann, New York, 1997
48. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Disease* 2002; 39(Suppl. 1) S1-S266
49. Kennedy WA II, Stenberg A, Lackgren G, Hensle TW, Sawczuk IS Renal tubular apoptosis after partial ureteral obstruction. *J Urol* 1994; 152: 658-664
50. Kim YH, Horowitz M, Combs AJ, Nitti VW, Borer J, Glassberg KI Management of posterior urethral valves on the basis of urodynamic findings. *J Urol* 1997; 158: 1011-1016
51. Klahr S, Harris K, Purkerson ML, Effects of obstruction on renal function. *Pediatr Nephrol* 1988; 2: 34-42
52. Koff SA Estimating bladder capacity in children. *Urology* 1983, 21: 248-252
53. Koff SA, Mutabagani KH, Jayanthi VR The valve bladder syndrom: pathophysiology and treatment with nocturnal bladder emptying *J Urol* 2002; 167: 291-297
54. Kok DJ, Wolfenbuttel KP, Minekus JP, van Mastrigt R, Nijman Changes in bladder contractility and compliance due to urethral obstruction: longitudinal followup of guinea pig *J Urol* 2000; 164: 1021-1025
55. Krishna A, Lal P, Gupta A, Madan U Posterior urethral valves after infancy – urodynamic consequences. *Pediatr Surg Int* 1998; 13: 504-507
56. Lal R, Bhatnagar V, Mitra DK, Upper-tract changes after treatment of posterior urethral valves. *Pediatr Surg Int* 1998; 13: 396-399
57. Lee K, Khoshnood B, Chen L, Wall SN, Cromie WJ, Mittendorf RL Infant mortality from congenital malformations in United States 1970-1997 *Am J Obstet and gynecol* 2001; 98: 620-627
58. Litwin M, Grenda R, Żurowska A, Zwolińska D Leczenie nefroprotekcyyjne u dzieci w: *Nefroprotekcja: podstawy patofizjologiczne i standardy postępowania terapeutycznego.* ed. Rutkowski B, Czekalski S, Myśliwiec M Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2006

59. Lopez Pereira L, Espinosa L, Martinez Urrutina MJ, Lobato R, Navarro M, Jaureguizar E. Posterior urethral valves: prognostic factors. *BJU International* 2003; 91: 687-690
60. Lopez Pereira L, Martinez Urrutina MJ, Espinosa L, Lobato R, Navarro M, Jaureguizar E. Bladder dysfunction as a prognostic factor in patients with posterior urethral valves. *BJU International* 2002; 90: 308-311
61. Marciński A *Ultrasonografia pediatryczna* Sanmedia Wydawnictwo Medyczne, Warszawa, 1994
62. McVary KT, Maizels M. Urinary obstruction reduces glomerulogenesis in the developing kidney: a model in the rabbit. *J Urol* 1989; 142: 646-651
63. Merguerian PA, McLorie GA, Churchill BM, McKenna PH, Khoury AE. Radiographic and serologic correlations of azotemia in patients with posterior urethral valves. *J Urol* 1992; 148: 1499-1503
64. Misseri R, Combs A J, Horowitz M, Donohoe J M, Glassberg K I. Myogenic failure in posterior urethral valve disease: real or imagined? *J Urol* 2002; 168: 1844-1848
65. Naghizadeh S, Kefi A, Dogan HS, Burgu B, Akdogan B, Tekgul S. Effectiveness of oral desmopressin therapy in posterior urethral valve patients with polyuria and detection of factors affecting the therapy. *European Urology* 2005; 48: 819-825
66. Narasimhan KL, Kaur B, Chowdhary SK, Bhalla AK. Does mode of treatment affect the outcome of neonatal posterior urethral valves? *J Urol* 2004; 171: 2423-2426
67. Narasimhan KL, Mahajan JK, Balpiner K, Mittal BR, Bhattacharya A. The vesicoureteral reflux dysplasia syndrome in patients with posterior urethral valve. *J Urol* 2005; 174: 1433-1435
68. Neveus T, von Gontard A, Hoebeke P, Hjalmas K, Bauer S, Bower W, Jorgensen TM, Rittig S, Vande Walle J, Yeung CK, Djurhuus JC. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the Standardization Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol* 2006; 176: 314-324

69. Oliveira EA, Rabelo EAS, Pereira AK, Diniz JS, Cabral ACV, Leite HV, Silva JMP, Fagundes TA Prognostic factors in prenatally detected posterior urethral valves: multivariant analysis. *Pediatr Surg Int* 2002; 18: 662-667
70. Parkhouse HF, Barratt TM, Dillon MJ, Duffy PG, Fay J, Ransley PG, Woodhouse CRJ, Williams DI Long-term outcome of boys with posterior urethral valves *Br J Urol* 1988; 62: 59-62
71. Paulos Y, Monner H Current trends in management of posterior urethral valves in the pediatric population *Urology* 2002; 60: 947-953
72. Peters CA, Carr MC, Lais A, Retik AB, Mandell J The response of the fetal kidney to obstruction *J Urol* 1992; 148: 503-509
73. Podlewski JK, Chwaligobowska-Podlowska A *Leki współczesnej terapii Split Trading, Warszawa, 2007*
74. Puri A, Grover VP, Agarwala S, Mitra DK, Initial surgical treatment as a determinant of bladder dysfunction in posterior urethral valves. *Pediatr Surg Int* 2002; 18: 438-443
75. Reicher M, Łasiński W *Układ moczowo-płciowy w: Anatomia człowieka. ed. Bochenek A, Reicher M PZWL, Warszawa, 1999*
76. Reinberg Y, de Castano I, Gonzalez R Prognosis for patients with prenatally diagnosed posterior urethral valves. *J Urol* 1992; 148: 125-126
77. Roth KS, Carter WH, Chan JCM, Obstructive nephropathy in children: long term progression after relief of posterior urethral valve *Pediatrics* 2001; 107: 1004-1010
78. Sadler TW *Embriologia lekarska Med. Tour Press International, Warszawa, 1993*
79. Sarhan O, Zaccaria I, Macher MA, Muller F, Vuillard E, Delezoide AL, Sebag G, Oury JF, Aigrain Y, El-Ghoneimi A Long term outcome of prenatal detected posterior urethral valves: single center study of 65 cases managed by primary valve ablation *J Urol* 2008; 179: 307-313
80. Schafer W, Abrams P, Liao L, Mattiasson A, Pesce F, Spanberg A, Sterling AM, Zinner NR, van Kerrebroeck P Good Urodynamic Practices: Uroflowmetry, Filling Cystometry, and Pressure-Flow Studies. *Neurourol Urodyn* 2002; 21: 261-274

- 81.Schober JM, Dulabon LM, Woodhouse CR Outcome of valve ablation in late-presenting posterior urethral valves *BJU International* 2004; 94: 616-619
- 82.Schroder C Diagnostyka ultrasonograficzna w pediatrii Urban and Partner Wydawnictwo Medyczne, Wroclaw, 1999
- 83.Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34; 571-590
- 84.Schwartz GJ, Furth SL Glomerular filtration rate measurements and estimation in chronic kidney disease *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1839-1848
- 85.Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, Spitzer A A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine *Pediatrics* 1976; 58: 259-63
- 86.Seikaly MG, Ho PL, Emmet L, Finne RN, Tejani A Chronic renal insufficiency in children – The 2001 Annual Report of the NAPRTCS *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 796-804
- 87.Shimada K, Moatsumoto F, Tohda A, Ueda M Histological study of fetal kidney with urethral obstruction and vesicoureteral reflux: a consideration on the etiology of congenital reflux nephropathy *Int J Urol* 2003; 10: 518-524
- 88.Smith GHH, Canning DA, Schulman SL, Snyder HM, Duckett JW The long term outcome of posterior urethral valves treated with primary valve ablation and observation *J Urol* 1996; 155: 1730-1734
- 89.Strand WR Initial management of complex pediatric disorders: prunebelly syndrome, posterior urethral valves *Urol Clin N Am* 2004; 31: 399-415
- 90.Teele RL *Ultrasonography in infants and children* W.B.Saunders Company, Boston, 1991
- 91.Tomala-Łoś G, Kmiecik J, Stelmach J, Zastawka cewki tylnej – etiologia, diagnostyka, leczenie *Przeegl Lek* 1994; 51; 311-314
- 92.Walker RD, Padron M, The management of posterior urethral valves by initial vesicostomy and delayed valve ablation *J Urol* 1990;144 :1212-1214
- 93.Watson EM The structural basis for congenital valve formation in the posterior urethra *J Urol* 1922; 7, 371-375

94. Williams CR, Perez LM, Joseph DB Accuracy of renal-bladder ultrasonography as a screening method to suggest posterior urethral valve. *J Urol* 2001; 165, 2245-2247
95. Wilson DR Micropuncture study of chronic obstructive nephropathy before and after obstruction *Kidney Int* 1972; 2: 119-130
96. Woolf AS, Price KL, Scambler PJ, Winyard PJD Evolving concepts in human renal dysplasia *JASN* 2004; 15: 998-1007
97. Ziyhan O, Oktar T, Ander H, Korgali E, Rodoplu H, Kocak T The impact of late presentation of posterior urethral valves on bladder and renal function *J Urol* 2006; 175: 1894-1897
98. Zurowska A, Zagózdzon I, Balasz I, Boguszevska A, Prokurat C, Pietrzyk J, Drożdż D, Szczepańska M, Stefaniak M, Jander A, Roszkowska-Blaim D, Ziółkowska H, Makulska I, Kołłątaj B, Jarmoliński T, Siteń G, Stankiewicz R, Wierciński R Congenital and genetic related causes of end-stage renal disease - data from Polish Registry of Renal Replacement Therapy in Children 2000-2004 *Przeg Lek* 2006; 63 (Suppl 3): 57-59