

AKADEMIA MEDYCZNA W GDAŃSKU

**FUNKCJA NEREK U DZIECI Z PRZEPUKLINĄ Oponowo-rdzeniową: Czynniki  
Ryzyka rozwoju przewlekłej niewydolności nerek oraz rola  
Cystatyny C w monitorowaniu ich upośledzonej filtracji  
kłębuszkowej**

Rozprawa doktorska

Promotor :

Dr hab. med. Aleksandra Żurowska

Doktorant:

lek. med. Magdalena Anna Drożyńska- Duklas

Gdańsk 2009

**SPIS TREŚCI :**

WYKAZ UŻYWANYCH SKRÓTÓW .....	4
<b>Rozdział I: WSTĘP .....</b>	<b>5</b>
I. Wprowadzenie .....	5
II. Historia .....	5
III. Epidemiologia i etiologia przepukliny oponowo-rdzeniowej.....	7
IV. Anatomia i fizjologia dolnych dróg moczowych .....	9
V. Patofizjologia pęcherza neurogenego .....	10
VI. Ocena zaburzeń funkcji pęcherza moczowego .....	12
VII. Metody oceny uszkodzenia nerek .....	13
VIII. Cystatyna C .....	15
IX. Uszkodzenie nerek u pacjentów z pęcherzem neurogenym .....	18
X. Leczenie pęcherza neurogenego .....	18
XI. Czynniki prognostyczne .....	20
<b>Rozdział II: CEL PRACY .....</b>	<b>22</b>
<b>Rozdział III. MATERIAŁY I METODY .....</b>	<b>23</b>
I. Materiał .....	23
II. Metody .....	26
1. Ocena uszkodzenia nerek .....	26
2. Znaczenie diagnostyczne cystatyny C w monitorowaniu upośledzonej funkcji nerek .....	30
3. Ocena czynników ryzyka uszkodzenia nerek .....	32
4. Analiza statystyczna .....	35
<b>Rozdział IV : WYNIKI .....</b>	<b>37</b>
1. Ocena uszkodzenia nerek w grupie pacjentów z pęcherzem neurogenym w przebiegu przepukliny oponowo-rdzeniowej .....	37
A. Stężenie kreatyniny w surowicy .....	37
B. Ocena filtracji kłębuszkowej .....	38
C. Wskaźniki uszkodzenia nerek w moczu .....	39
D. Badania Obrazowe.....	40
E. Nadciśnienie tętnicze .....	41
F. Przewlekła Choroba Nerek.....	42
2. Znaczenie diagnostyczne cystatyny C w monitorowaniu upośledzonej funkcji nerek u pacjentów po przepuklinie oponowo-rdzeniowej .....	44

---

A.	Wartość diagnostyczna oznaczeń cystatyny C w surowicy .....	44
B.	Wartość diagnostyczna oznaczeń cystatyny C w moczu .....	48
3.	Czynniki związane z występowaniem uszkodzenia nerek u pacjentów z pęcherzem neurogennym po przepuklinie oponowo-rdzeniowej .....	54
A.	Wybrane parametry badania podmiotowego i przedmiotowego .....	54
B.	Wybrane parametry badań dodatkowych .....	56
C.	Czynniki ryzyka u pacjentów z pęcherzem neurogennym po przepuklinie oponowo-rdzeniowej.....	60
<b>Rozdział V: PODSUMOWANIE WYNIKÓW .....</b>		<b>61</b>
<b>Rozdział VI: Dyskusja.....</b>		<b>63</b>
<b>Rozdział VII: Wnioski.....</b>		<b>80</b>
<b>Rozdział VIII STRESZCZENIE .....</b>		<b>81</b>
<b>Rozdział VIII PIŚMIENNICTWO .....</b>		<b>83</b>

## WYKAZ SKRÓTÓW

---

### WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW :

ABPM -	całodobowy pomiar ciśnienia tętniczego (z ang. ambulatory blood pressure monitoring)
ACR -	wskaźnik wydalania albumin z moczem w przeliczeniu na gram kreatyniny (albumin-to-creatinine ratio)
BCR -	Wskaźnik wydalania beta2-mikroglobuliny z moczem w przeliczeniu na gram kreatyniny (beta2- microglobulin –to- creatinine ratio)
BMI-	body mass index
CCR -	Wskaźnik wydalania cystatyny C z moczem w przeliczeniu na gram kreatyniny (z ang. cystatin C-to-creatinine ratio)
CIC -	czyste przerywane cewnikowanie pęcherza moczowego (z ang. clean intermittent catheterisation)
CUM -	cystouretrografia mikcyjna
Det LPP-	ciśnienie generowane przez mięsień wypieracz w momencie wycieku moczu z pęcherza podczas badania urodynamicznego (z ang. detrusor leak point pressure)
DMSA -	znacznik stosowany do wykonywania statycznego badania scyntygraficznego
EBC -	szacowana pojemność pęcherza moczowego (z ang. estimated bladder capacity)
EC -	znacznik stosowany do wykonania dynamicznego badania scyntygraficznego
eGFR-	szacowana wartość filtracji kłębuszkowej (z ang estimated glomerular filtration rate)
FDA -	Food and Drug Agency
FE Cys C -	wskaźnik frakcyjnego wydalania cystatyny C
GFR-	filtracja kłębuszkowa
HKG -	housekeeping gene
ICS-	International Continence Society
LPP -	ciśnienie panujące w pęcherzu w momencie wycieku moczu z pęcherza podczas badania urodynamicznego (z ang. leak point pessure)
MAU -	stężenie albumin w porcji moczu
MMC-	przepuklina oponowo –rdzeniowa (z ang. Myelomeningocele)
NKF-KDOQI-	National Kidney Foundation – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
OPM -	odpływ pęcherzowo-moczowodowy
PChN -	Przewlekła Choroba Nerek
Pdet-	ciśnienie generowane przez mięsień wypieracz
PENIA-	immunonefelometryczna metoda oznaczania cystatyny C
PETIA-	immunoturbidimetryczna metoda oznaczania cystatyny C
SCI -	uszkodzenie rdzenia kręgowego (z ang. spinal cord injury)
SD -	odchylenie od prawidłowego dla wieku wzrostu
TR Cys C -	wskaźnik cewkowej reabsorpcji cystatyny C
U CysC-	stężenie cystatyny C w moczu

**Rozdział I : WSTĘP****I. Wprowadzenie**

Przepuklina oponowo rdzeniowa (MMC) jest wrodzoną wadą układu nerwowego należąca do grupy dysrafii, które powstają w wyniku zaburzeń w prawidłowym zamknięciu cewy nerwowej. Dysrafie występują u 0,3 - 4,5 na 1000 żywo urodzonych dzieci [72,20]. Konsekwencją deficytu neurologicznego występującego u tych pacjentów są powikłania, spośród których najczęściej obserwowanym jest przewlekła choroba nerek [60]. Dziecko z przepukliną oponowo-rdzeniową w momencie urodzenia ma prawidłową funkcję nerek. W przebiegu choroby podstawowej dochodzi do uszkodzenia unerwienia pęcherza moczowego, powodując upośledzenie jego czynności. Złożone zaburzenia funkcji pęcherza moczowego, określane mianem pęcherza neurogennego, prowadzą u nieleczonych chorych do powstania powikłań nerkowych, będących główną przyczyną ich hospitalizacji i często zgonu w późniejszym okresie życia [41]. Neurogenna dysfunkcja pęcherza jest jedną z przyczyn rozwoju uropatii prowadzących do nefropatii zaporowej lub odpływowej, będącej jedną z najczęstszych przyczyn rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego u dzieci. Konieczna jest zatem regularna kontrola nefrologiczna tej grupy pacjentów. Opieka nad chorymi po przepuklinie oponowo-rdzeniowej jest utrudniona, gdyż standardowe metody oceny funkcji nerek zawodzą. Powszechnie stosowane badanie poziomu kreatyniny w surowicy odzwierciedla nieadekwatnie stopień upośledzenia funkcji nerek dając wyniki fałszywie ujemne. Wynika to z faktu, że kreatynina jest produkowana w głównej mierze przez komórki mięśni, zaś u dzieci, które urodziły się z rozszczepem kręgosłupa, obserwujemy znaczne zaniki mięśni spowodowane niedowładem wiotkim kończyn dolnych [96]. Alternatywnym wskaźnikiem stosowanym do oceny funkcji nerek jest cystatyna C, która jest produkowana przez wszystkie komórki organizmu.

**II. Historia**

Rozszczep kręgosłupa po raz pierwszy opisany został przez kapłanów w Babilonie w 1700 p.n.e. Do lat czterdziestych dwudziestego wieku dzieci urodzone z tą wadą umierały z powodu infekcji centralnego układu nerwowego. Po wprowadzeniu operacji zamykających przepuklinę oraz zabiegów odbarczających wodogłowie czas przeżycia

dzieci wydłużył się. Głównym problemem zdrowotnym stał się wówczas pęcherz neurogenny i jego konsekwencje. Zaobserwowano wśród tych chorych znaczną zapadalność na nawracające ostre odmiedniczkowe zapalenia nerek, które wraz z nefropatią zaporową i refluksową w przebiegu neurogennej dysfunkcji pęcherza prowadziły często do rozwoju schyłkowej niewydolności nerek. W 1972r Lapidès upowszechnił metodę leczenia neurogennej dysfunkcji pęcherza przy pomocy techniki tzw. czystego przerywanego cewnikowania pęcherza moczowego (CIC) [54]. Wprowadzono również różne metody leczenia farmakologicznego oraz w wybranych przypadkach leczenia chirurgicznego.

Dalsze obserwacje pozwoliły dostrzec zróżnicowany obraz kliniczny tych dysfunkcji. Podjęto próby klasyfikacji neurogennych zaburzeń pęcherza moczowego, które miały ułatwić rozpoznanie grupy pacjentów szczególnie narażonych na uszkodzenie nerek. Uzależnienie pewnych cech pęcherza neurogennego od poziomu uszkodzenia rdzenia kręgowego nie przyjęło się w praktyce klinicznej. Często ten sam poziom uszkodzenia rdzenia wiązał się z różnym obrazem zaburzeń neurogennych pęcherza u różnych pacjentów. Ostatecznie stworzono klasyfikację opartą o wyniki badania urodynamicznego. W 1981 r. Mc Guire wprowadził nowy parametr oceny urodynamicznej – tzw. leak point pressure (LPP) – ciśnienie, przy którym dochodzi do wycieku moczu z pęcherza moczowego [66]. Dyssynergia zwieraczowo-wypieraczowa była kolejnym czynnikiem prognostycznym obserwowanym w badaniu urodynamicznym pacjentów z pęcherzem neurogennym. Opisał ją w 1984 r Bauer et al. [10].

Obecnie stosuje się klasyfikację opartą o wyniki badań urodynamicznych. Na tej podstawie kwalifikuje się pacjenta do grupy większego ryzyka („pęcherz spastyczny”) lub grupy mniejszego ryzyka („pęcherz wiotki”) [60].

Mimo powyższych starań pewna grupa dzieci nadal osiąga schyłkową niewydolność nerek i dlatego chorzy po przepuklinie oponowo-rdzeniowej wymagają stałej opieki nefrologicznej i regularnej oceny wczesnych wskaźników uszkodzenia nerek.

W 1985 r. Grubb et al. oraz Simonsen et al. zaproponowali cystatynę C jako alternatywny marker oceny filtracji kłębuszkowej, niezależny od masy mięśniowej pacjenta [34].

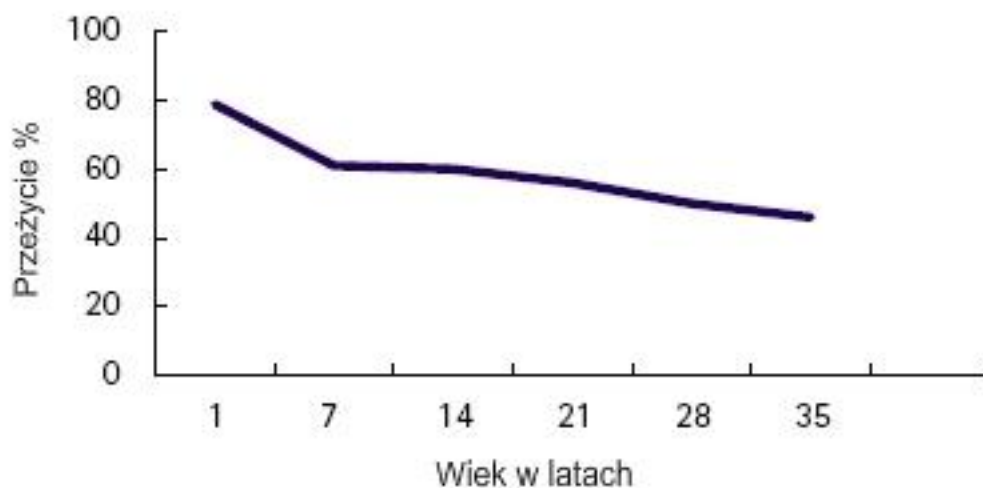
### III. Epidemiologia i etiologia przepukliny oponowo-rdzeniowej

Dane dotyczące częstości występowania przepukliny oponowo-rdzeniowej są różne. Zwykle w podręcznikach spotyka się informację, że dysrafie występują u około 1 na 1000 żywo urodzonych dzieci [72].

Zgodnie z danymi podanymi w Polskim Rejestrze Wad Rozwojowych za lata 1998-1999 w województwie pomorskim przyszło na świat 39 dzieci z tą wadą [81]. W latach 2000-2002 zarejestrowano 37 dzieci z rozszczepem kręgosłupa, częstość tej wady w naszym województwie wynosiła zatem średnio 5,3 na 10 000 nowo urodzonych dzieci. Zapadalność wyliczona dla całej polskiej populacji jest nieco wyższa - około 6/10 000 nowo urodzonych dzieci.

Zgodnie z danymi opublikowanymi przez Główny Urząd Statystyczny za rok 2004 wśród populacji w wieku 0-15 lat rozszczep kręgosłupa występował u 6,4 tysiąca dzieci, t.j. u 2,1% badanej populacji [81]. W krajach o gorszym statusie ekonomicznym wady wrodzone, a zwłaszcza MMC, są odpowiedzialne za 50 % zgonów noworodków [86]. Według danych opublikowanych przez Hunt'a w 2000 r. tylko 60% dzieci po przepuklinie oponowo-rdzeniowej dożywa wieku dorosłego. (Rys.1) [42].

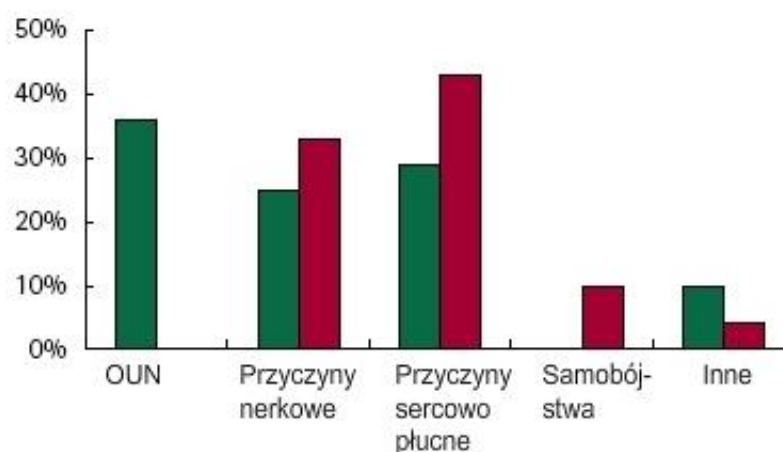
Rys. 1. Krzywa przeżywalności dzieci urodzonych z rozszczepem kręgosłupa (za Hunt G M [42])



Jedną z najczęstszych przyczyn zgonów wśród tych pacjentów stanowi niewydolność nerek. W 2000 r. McDonell i Mc Cann opublikowali analizę z której wynikało, że spośród 18 zgonów wśród pacjentów po MMC hospitalizowanych w różnych klinikach 4 nastąpiły wskutek niewydolności nerek [64]. W badaniu opublikowanym w

1999 r przez Singhal i wsp., w którym analizowano dane 695 pacjentów, spośród 30 chorych, których przyczyna zgonu była znana, 10 chorych zmarło z powodu niewydolność nerek [95]. Była to jedna z najczęstszych przyczyn zgonu w badanej grupie (Rys.2).

Rys. 2. Porównanie przyczyn zgonów wśród dzieci (kolor zielony) i dorosłych (kolor czerwony) urodzonych z rozszczepem kręgosłupa [94]



Według danych przedstawionych w raporcie z badań przeprowadzonych w USA (NAPRTCS) najczęstszą przyczyną przewlekłej niewydolności nerek w grupie pacjentów do 18 roku życia jest uropatia zaporowa i odptywowa (która może być konsekwencją pęcherza neurogennego) - prawie 29% populacji [90]. Również według Polskiego Rejestru Dzieci Leczonych Nerkozastępczo uropatie są przyczyną schyłkowej niewydolności nerek u 1/3 dzieci dializowanych [117].

Najczęstszą przyczyną neurogennej dysfunkcji pęcherza moczowego występującą u dzieci są wady układu nerwowego z grupy dysrafii, a zwłaszcza otwarta przepuklina oponowo-rdzeniowa. Dzięki nowym technikom obrazowym (badanie ultrasonograficzne, MRI) coraz częściej rozpoznaje się wadę rozwojową w postaci utajonego rozszczepu kręgosłupa tzw. spina bifida occulta, który również może spowodować neurogenne zaburzenia układu moczowego [9].

Uważa się, że jedną z najczęstszych przyczyn występowania tej wady u płodu jest niedobór kwasu foliowego. Inne wady rozwojowe odpowiedzialne za powstanie dysfunkcji pęcherza moczowego to: agenezja kości krzyżowej, zespół zakotwiczenia rdzenia kręgowego (tzw. Tethered spinal cord syndrome), malformacje dotyczące



zaburzeń w obrębie zatoki moczowo-płciowej, oraz urazy rdzenia kręgowego, dziecięce porażenie mózgowe, neuroinfekcje i ADHD.

#### **IV. Anatomia i fizjologia dolnych dróg moczowych**

Pęcherz moczowy jest narządem zbudowanym z tkanki mięśniowej, zlokalizowanym w miednicy mniejszej ku tyłowi od spojenia łonowego. Pełni on funkcję gromadzenia i wydalania moczu z organizmu. W jego budowie wyróżnia się szczyt pęcherza (część skierowaną ku przodowi i górze pęcherza), dno pęcherza (zwrócone ku dołowi i tyłowi) oraz trzon pęcherza (leżący pomiędzy dnem i szczytem). Z obu stron do dna pęcherza uchodzą moczowody. Włókna mięśniowe tworzące pęcherz moczowy układają się w trzy warstwy: zewnętrzną (ułożoną podłużnie), środkową (ułożoną okrężnie) i wewnętrzną (również podłużną). Mięśniówka buduje mięsień wypieracz pęcherza (m. detrusor urinae). Skurcz tego mięśnia powoduje całkowite opróżnienie pęcherza moczowego. W dolnej części, w obrębie trójkąta pęcherza mieści się mięsień zwieracz pęcherza (zwieracz wewnętrzny cewki moczowej). Jego włókna oplatają ujście wewnętrzne cewki moczowej i tworzą zwieracz wewnętrzny cewki moczowej. Zbudowany jest on z mięśni gładkich i działa antagonistycznie do mięśnia wypieracza pęcherza moczowego. Jego skurcz powoduje utrudnienie odpływu moczu z pęcherza poprzez zamknięcie cewki moczowej. Drugi mięsień - zwieracz cewki moczowej (lub zwieracz zew. cewki moczowej) - zbudowany jest z mięśni poprzecznie prążkowanych. Jest on zlokalizowany w obrębie przepony moczowo-płciowej [83]. Funkcją tego mięśnia jest również zamknięcie odpływu moczu z pęcherza moczowego. Praca tego mięśnia podlega świadomej kontroli człowieka.

Cykliczna praca pęcherza moczowego składa się z dwóch faz: wypełniania i opróżniania. W trakcie pierwszej fazy - wypełniania pęcherza mięsień wypieracz stopniowo rozluźnia się, podczas gdy mięśnie zwieracza pozostają w napięciu. Po osiągnięciu pewnej objętości wypełnienia pęcherza następuje druga faza – opróżnianie pęcherza, w czasie której zwieracze rozluźniają się zaś włókna mięśnia wypieracza napinają. Pewną rolę wspomagającą w fazie mikcji odgrywają też mięśnie tłoczni brzusznej [83].

W niektórych stanach patologicznych włókna mięśniówki ściany pęcherza moczowego ulegają hipertrofii i tworzą nieregularną strukturę, która opisywana jest w badaniach obrazowych jako tzw. beleczkowanie ściany pęcherza. Czasem też dochodzi

do miejscowego osłabienia niektórych włókien mięśniówki pęcherza i tworzenia się tzw. uchyłków, w których może zalegać mocz [83]. Obie patologie są charakterystyczne dla pęcherza neurogennego.

Praca pęcherza kontrolowana jest przez dwa układy :

- autonomiczny układ nerwowy – niezależny od woli;
- drogę korowo-rdzeniowo-sromową – układ związany ze świadomą kontrolą pracy pęcherza moczowego [83,75].

Oba mięśnie sprawujące główną rolę w pracy pęcherza moczowego (mięsień wypieracz i mięsień zwieracz zewnętrzny pęcherza) unerwione są przez włókna układu autonomicznego. Ośrodek odruchu mikcji znajduje się segmentach S2-S4 rdzenia kręgowego i stanowi on część układu parasympatycznego. Działa on poprzez receptory typu M (muskarynowe - cholinergiczne) zlokalizowane głównie we włóknach mięśnia wypieracza. Pobudzenie tych receptorów powoduje skurcz mięśnia wypieracza prowadzący do opróżnienia pęcherza. Receptory układu współczulnego znajdują się zarówno w mięśniu wypieracza (beta- adrenergiczne) jak i w obrębie trójkąta i szyi pęcherza oraz cewki moczowej (alfa – adrenergiczne). Pobudzenie receptorów beta powoduje relaksację mięśnia wypieracza, zaś pobudzenie receptorów alfa – wzrost napięcia mięśnia zwieracza wewnętrznego. Ten układ odpowiedzialny jest za fazę gromadzenia moczu w pęcherzu moczowym [83,75].

Świadoma kontrola funkcji pęcherza moczowego odbywa się poprzez wpływ na pracę mięśni poprzecznie prążkowanych zwieracza zewnętrznego cewki moczowej tworzących dno miednicy (zwieracz zewnętrzny cewki moczowej). Neurony ruchowe odchodzą od rogów przednich rdzenia kręgowego z poziomu S2-S4 [83,75].

Wszystkie trzy układy współdziałają kontrolując cykliczną pracę pęcherza, na którą składają się wspomniane już dwie naprzemiennie występujące fazy: faza mikcji i faza gromadzenia moczu w pęcherzu moczowym. Przyrost ciśnienia w pęcherzu w trakcie wypełniania nie przekracza 10 - 15 cm H<sub>2</sub>O, a ciśnienie w czasie mikcji waha się między 50 a 80 cm H<sub>2</sub>O u chłopców i między 40 a 65 cm H<sub>2</sub>O u dziewcząt.

## V. Patofizjologia pęcherza neurogennego

Neurogenna dysfunkcja pęcherza moczowego poprzez dyskoordynację współpracy między ośrodkami układu nerwowego prowadzi do zaburzenia zarówno fazy mikcji jak i fazy gromadzenia moczu w pęcherzu. Oznacza to, że dzieci te nie są zdolne

do prawidłowego wykonania mikcji. Dochodzi do nieskoordynowanego i niekontrolowanego wycieku moczu z pęcherza.

Dostrzeżono związek pomiędzy wysokim ciśnieniem panującym w pęcherzu moczowym i uszkodzeniem nerek. Wartość ciśnienia śródpęcherzowego w trakcie wycieku moczu z pęcherza (tzw. Det LPP- Detrussor Leak Point Pressure) przekraczająca 40 cm H<sub>2</sub>O jest czynnikiem ryzyka uszkodzenia górnych dróg moczowych [66].

Zwiększona aktywność mięśnia wypieracza, zwana hiperrefleksją, może prowadzić do okresowej zwyżki ciśnienia w pęcherzu. Z czasem stan ten powoduje przerost mięśnia wypieracza. Włókna mięśniowe ulegają przebudowie (włóknienie poszczególnych elementów). Obniża się wtedy podatność mięśni tworzących ścianę pęcherza moczowego. Włóknienie i przerost mięśnia wypieracza skutkują mechanicznym zwężeniem ujść moczowodowo-pęcherzowych (utrudniony odpływ moczu z nerek) oraz tworzeniem się uchyłków i beleczkowania ściany pęcherza, co sprzyja zaleganiu moczu i nawrotowym infekcjom dróg moczowych.[108]

Zwiększona aktywność mięśnia zwieracza, zwana hiperrefleksją, powoduje czynnościową przeszkodę w odpływie moczu z pęcherza. Prowadzi to do podwyższenia wartości ciśnienia śródpęcherzowego i powstawanie odpływu pęcherzowo-moczowodowego (OPM). Zaleganie moczu w pęcherzu sprzyja ponadto nawrotowym infekcjom dróg moczowych [108].

Wszystkie wyżej omówione czynniki, t.j. wysokie ciśnienie śródpęcherzowe, nawrotowe infekcje układu moczowego, utrudniony odpływ moczu z nerek lub obecność refluksu pęcherzowo-moczowodowego prowadzą do postępującego, nieodwracalnego uszkodzenia miąższu nerek.

W piśmiennictwie do tej pory pojawiły się różne propozycje klasyfikacji pęcherzy neurogennych, których celem było wprowadzenie standaryzacji terminologii oraz uproszczenie kwalifikacji do odpowiedniej terapii. Opisywano zależność między poziomem uszkodzenia rdzenia kręgowego a obrazem jego dysfunkcji (klasyfikacje neurologiczne) [12,15,100]. Najczęściej stosowana była klasyfikacja zaproponowana przez Borsa i Comarra [15], która uzależniała typ zmian od lokalizacji uszkodzenia rdzenia kręgowego (powyżej lub poniżej rdzeniowego ośrodka odruchu mikcji) oraz od zmian obserwowanych w badaniach urodynamicznych (tzw. klasyfikacje neurourologiczne). Ze względu na fakt, iż często obserwowano tzw. postaci mieszane pęcherza neurogennego oraz często dochodziło do sytuacji, kiedy pacjenta z tym samym

urazem układu nerwowego można było klasyfikować do dwóch różnych kategorii, podziały neurologiczne oraz neuroulogiczne uznano za mało praktyczne i kłopotliwe w codziennej pracy klinicznej. Ostatecznie dzisiaj powszechnie stosowaną i zaakceptowaną przez International Continence Society (ICS) jest klasyfikacja czynnościowa grupująca pacjentów z pęcherzem neurogennym w oparciu o wyniki badania urodynamicznego. O rozpoznaniu odpowiedniego typu pęcherza neurogennego decyduje przede wszystkim aktywności mięśni wypieracza i zwieracza. Istotna jest wysokość ciśnienia generowanego przez mięsień wypieracz oraz zdolność mięśni zwieracza do relaksacji [15,74]. Na podstawie tej klasyfikacji wyróżnia się 4 typy pęcherza neurogennego, które przedstawia (Tabela I.)

Tabela I. Podział neurogennych zaburzeń mikcji

	Arefleksja mięśnia wypieracza	Hiperrefleksja mięśnia wypieracza
Hiperrefleksja mięśnia zwieracza	Typ 1	Typ 3
Arefleksja mięśnia zwieracza	Typ 2	Typ 4

## VI. Ocena zaburzeń funkcji pęcherza moczowego

W pęcherzu moczowym gromadzony jest mocz spływający z obu moczowodów, który jest następnie okresowo wydalany przez cewkę moczową [83]. Prawidłową pracę pęcherza moczowego można podzielić na dwie fazy :

- fazę gromadzenia moczu – kiedy pęcherz moczowy pełni funkcję zbiornika
- fazę mikcji - podczas której pęcherz aktywnie wydala mocz przez cewkę moczową [74].

Ocenę zaburzeń oddawania moczu w przebiegu neurogennej dysfunkcji pęcherza należy rozpocząć jak najwcześniej i następnie w regularnych odstępach czasu powtarzać. Wczesne rozpoznanie niekorzystnych zmian umożliwia włączenie odpowiedniego leczenia celem ograniczenia stopnia wtórnego uszkodzenia nerek.

Analizowane są:

-odchylenia anatomiczne – za pomocą cystourethrografii mikcyjnej (CUM) i badania ultrasonograficznego. Pozwala to na rozpoznanie odpływów pęcherzowo-moczowodowych, uchyłków lub trabekulacji pęcherza moczowego oraz pogrubienia ściany pęcherza. Rzadziej stosowane są badania: urograficzne i scyntygraficzne nerek.

-odchylenia czynnościowe – za pomocą badania urodynamicznego. W trakcie tego badania oceniana jest aktywność mięśnia wypieracza, wielkość ciśnienia mięśnia wypieracza w momencie wycieku moczu z pęcherza (tzw. detLPP- detrusor leak point pressure), podatność ściany pęcherza moczowego oraz tzw. pojemność cystometryczną pęcherza moczowego.

Aktualna klasyfikacja pęcherza neurogennego została opublikowana w 1999 roku przez International Continence Society (ICS) [101].

## **VII. Metody oceny uszkodzenia nerek**

Nerki są największymi narządami przestrzeni zaotrzewnowej. Znajdują się na tylnej ścianie brzucha, po obu stronach kręgosłupa w okolicy lędźwiowej [83]. Narządy te odpowiadają za zapewnienie homeostazy w zakresie gospodarki płynowej i elektrolitowej organizmu oraz pełnią funkcję wydalniczą oraz funkcję narządu wydzielania wewnętrznego [6].

National Kidney Foundation – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-KDOQI) wydał zalecenia dotyczące klasyfikacji oraz sposobu oceny stopnia uszkodzenia nerek [46]. Klasyfikacja uwzględnia ocenę filtracji kłębuszkowej, obecność zmian w badaniach obrazowych nerek, obecność albuminurii, białkomoczu lub nadciśnienia tętniczego.

Najbardziej rozpowszechnionym sposobem oceny funkcji nerek jest oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy. Kreatynina jest to produkt degradacji fosforanu kreatyny. Proces ten zachodzi głównie w komórkach mięśniowych. Jej stężenie w osoczu zależy więc w znacznym stopniu od masy mięśniowej. W związku z tym u dzieci stężenie kreatyniny w surowicy jest wyraźnie niższe niż u dorosłych. Wraz z wiekiem pacjenta zakres wartości prawidłowych dla kreatyniny wzrasta. W przypadku pacjenta charakteryzującego się obniżoną masą mięśniową lub niskorosłością pomiar kreatyniny może niezetelnie odzwierciedlać funkcję nerek.

W praktyce klinicznej wielkość filtracji kłębuszkowej ocenia się przy pomocy klirensu endogennej kreatyniny. Wartość wyliczonej w ten sposób GFR u chorych z

niewydolnością nerek odbiega od rzeczywistej wartości filtracji kłębuszkowej. Tłumaczy się to zwiększonym udziałem wydzielania cewkowego kreatyniny w całkowitym wydalaniu tej substancji u pacjentów z znaczną progresją choroby nerek. Podczas gdy u zdrowych ludzi 1% kreatyniny w moczu został wydany drogą cewkową, u chorych ilość ta wzrasta nawet do 50% [91]. Ze względu na dodatkową sekrecję kreatyniny w cewce bliższej wielkość klirensu kłębuszkowego oceniana tym sposobem może być zawyżona o około 10-20% [116].

Ocena dobowego wydalania kreatyniny z moczem jest metodą pracochłonną i obarczoną błędem związanym najczęściej z nieprawidłowym wykonaniem zbiórki moczu. Dodatkowo obecność odpływu pęcherzowo-moczowodowego, neurogennej dysfunkcji pęcherza lub innych zaburzeń oddawania moczu sprzyja zafałszowaniu wyników, ze względu na trudność w ocenie pełnego wypróżnienia. Ostatecznie zrezygnowano z oznaczania filtracji kłębuszkowej przy pomocy klirensu kreatyniny wyliczanego z dobowej zbiórki moczu.

W latach siedemdziesiątych XX wieku zaproponowano wyliczanie tzw. szacowanego GFR (eGFR). Schwartz i wsp [88] wprowadzili wzór, przy pomocy którego można wyliczyć eGFR korzystając jedynie z wartości stężenia kreatyniny w osoczu (Rys. 3.). Wyliczana wartość zależy również od wieku, płci i wzrostu pacjenta.

Rys. 3 Wzór Schwartza

$$eGFR = k \times \frac{\text{Wzrost [cm]}^2}{[\text{kreatynina}] [\text{mg/dl}]}$$

K – stały współczynnik,  
 0,45-dla niemowląt i dzieci do 18. miesiąca życia,  
 0,55-dla dzieci >18. mc.ż,  
 0,7- dla chłopców >13 r.ż

Wprowadzenie szacowania GFR za pomocą wzoru Schwartza pozwoliło wyeliminować błędy związane z nieprawidłową zbiórką oraz z zaburzeniami wydalania moczu. Nadal jednak nie udało się wykluczyć wpływu tzw. cewkowego wydzielania kreatyniny na ostateczny wynik. W kolejnym badaniu opublikowanym 20 lat później dowiedziono, że błąd w szacowaniu za pomocą tego wzoru wartości filtracji kłębuszkowej

może narastać wraz z pogarszającą się funkcją nerek, w przypadku klirensu poniżej 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> nawet o 150% [89].

Szacowanie klirensu kłębuszkowego za pomocą wzoru Schwartza ma też inne ograniczenia. Wzór uwzględnia stężenie kreatyniny w osoczu oraz wzrost dziecka. Stężenie kreatyniny zależy od wielkości masy mięśniowej. Wiadomo, że u pacjentów po przepuklinie oponowo-rdzeniowej, podobnie jak u chorych, którzy przebyli uszkodzenie rdzenia kręgowego (SCI). Dochodzi do utraty masy mięśniowej proporcjonalnej do stwierdzanych deficytów neurologicznych. W przypadku pacjentów po SCI stosunek masy mięśniowej do masy ciała jest znacznie obniżony w porównaniu do ludzi zdrowych. W badaniu opublikowanym w 1986 r analizowano wyniki badań w grupie chorych po SCI. Dobbowe wydalanie kreatyniny z moczem było u nich niższe. Wpływ na występowanie zaniżonych w stosunku do normy wyników miały przede wszystkim wiek pacjenta i czas jaki upłynął od momentu uszkodzenia rdzenia kręgowego. Wydalanie kreatyniny z moczem było najniższe u chorych z tetraparezą [68]. Również w populacji dzieci po przepuklinie oponowo-rdzeniowej, wśród których obserwuje się znaczne zaniki mięśniowe, opisano nieproporcjonalnie niskie stężenie kreatyniny w osoczu. Wydaje się, że u chorych ze zmniejszoną masą mięśniową należy poszukiwać alternatywnych sposobów oceny funkcji nerek.

Uszkodzenie nerek u pacjentów z prawidłową filtracją kłębuszkowa zgodnie z zaleceniami NFK-KDOQI ocenia się poszukując albuminurii lub białkomoczu [46].

Podstawowym sposobem oceny uszkodzenia kanalików nerkowych jest ocena białkomoczu niskocząsteczkowego (np.  $\beta_2$ -mikroglobulina, NAG). Nowym markerem uszkodzenia kanalików nerkowych jest również Cystatyna C [106,38,35,11].

### **VIII. Cystatyna C**

Alternatywnym sposobem oceny funkcji nerek jest oznaczenie cystatyny C w surowicy. Cystatyna C jest to białko o niskiej masie cząsteczkowej (13,3kDa) utworzone z 122 aminokwasów. Po raz pierwszy sekwencję aminokwasów budujących ten pojedynczy łańcuch polipeptydowy opisał w 1982 r Grubb i wsp. [33]. Związek ten należy do nadrodziny cystatyn, które są inhibitorami proteaz cysteinowych (np. papainy, ficyny, lizosomalne katepsyny B,H,L i S). Ta grupa białek dzieli się na 3 rodziny. Pierwszą grupę tworzą Cystatyna A i B, które działają wewnątrzkomórkowo. Drugą rodzinę tworzą białka działające zewnątrzkomórkowo. Do tej rodziny oprócz cystatyny C, należą również

cystatyna D, S i SU. Do trzeciej rodziny cystatyn należą: kininogen o małej i o dużej masie cząsteczkowej.

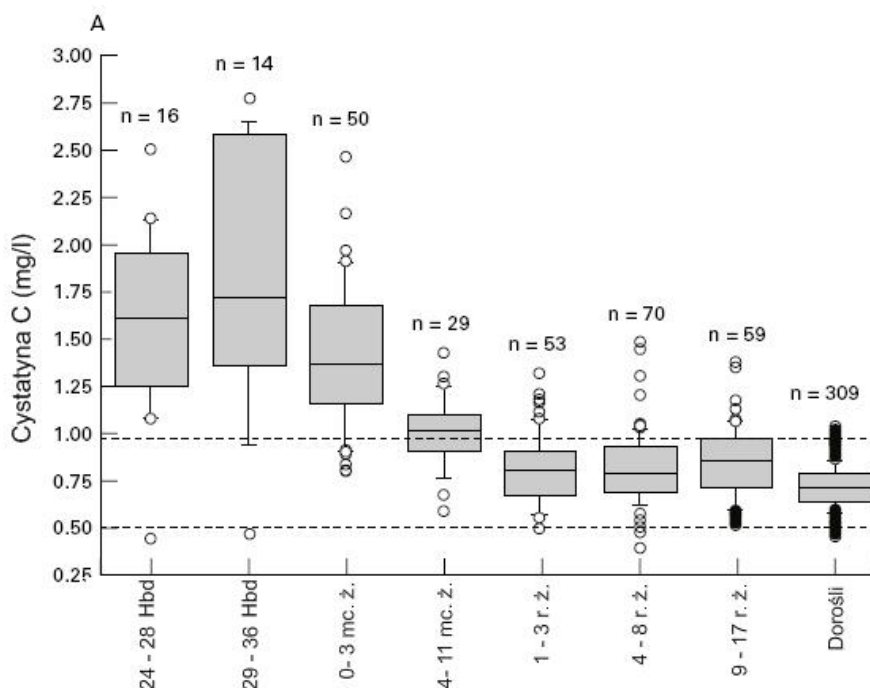
Cystatyna C jest białkiem kodowanym przez gen typu „house-keeping” (HKG) [110], czyli gen metabolizmu podstawowego. HKG to grupa genów zaangażowanych w najistotniejsze dla przeżycia komórki procesy. Geny tej grupy ulegają ekspresji na stałym, niepodlegającym zmianom poziomie, we wszystkich tkankach organizmu. Związki należące do drugiej rodziny cystatyn odgrywają znaczącą rolę w różnorodnych procesach fizjologicznych, takich jak modelowanie tkanki kostnej lub kontrola prezentacji antygeny oraz uczestniczą w proteolizie prohormonów i proenzymów. Wzrost aktywności peptydów z tej grupy towarzyszy niektórym procesom chorobowym, np.: stanom zapalnym, i przerzutom nowotworowym (ułatwiają penetrację tkanek przez komórki nowotworowe)[111]. Większość komórek jądrzastych produkuje cystatynę C ze stałą szybkością. Najwyższe jej stężenia obserwuje się w płynie mózgowo-rdzeniowym (do 12,5 mg/l) oraz płynie nasiennym (do 62 mg/l). Stężenie cystatyny C w surowicy jest stałe w przedziale wiekowym od 1 do 60 roku życia, niezależnie od płci, masy mięśniowej oraz wzrostu [59,27,49]. Białko to ulega całkowitej filtracji w kłębuszku nerkowym, a następnie jest wchłaniane przez komórki wyściełające kanalik proksymalny nefronu i tam katabolizowane. Tylko niewielkie ilości tego białka wydalone są wraz z moczem. Jeśli dochodzi do uszkodzenia nerek i utraty zdolności filtracyjnej kłębuszka nerkowego wzrasta stężenie cystatyny C w surowicy. Zmiany jej stężenia korelują z wartością filtracji kłębuszkowej i są obserwowane znacznie wcześniej niż zmiany stężenia kreatyniny w surowicy. W 1985 roku jednocześnie Simonsen i Grubb zaproponowali, by przy pomocy stężenia cystatyny C oceniać funkcję nerek [94, 34]. Obecnie dostępne są liczne metody oznaczania stężenia cystatyny C. Najpopularniejsze to: metoda turbidimetryczna (PETIA) [51] i immunonefelometryczna (PENIA) [28]. W zależności od techniki oznaczania – różny jest zakres norm. Przy stosowaniu metody PETIA wartości referencyjne są wyższe i mniej precyzyjne, a procedura wykonywania tej analizy trwa około 10-20 godzin. Metoda PENIA jest dokładniejsza (ok. 10-20 %) i jej wykonanie trwa krócej. Stąd akceptację FDA uzyskała ta właśnie metoda [12]. Do czynników wpływających na poziom cystatyny C w surowicy należą: terapia wysokimi dawkami sterydów [13,85] oraz zaburzenia funkcji tarczycy (zarówno hipo jak i hipertyreoza) [30]. Wyższe stężenia cystatyny C stwierdzano również wśród pacjentów z rozpoznaniem czerniaka złośliwego [48]. W kolejnych badaniach podjęto próbę wykazania wyższej dokładności cystatyny C w porównaniu do kreatyniny w diagnostyce upośledzonej funkcji nerek. Badania te



podsumowano w dwóch metaanalizach, które ukazały się w 2002 roku [22,55]. Dharnidaraka i wsp podsumowali 54 prace dotyczące cystatyny C jako wskaźnika funkcji nerek. Na podstawie metaanalizy udowodniono, że wielkość filtracji kłębuszkowej znamienne lepiej koreluje z wielkością „1/cystatyna C” niż z „1/kreatynina”. Dodatkowo wykazano znamienne wyższą korelację wartości cystatyny C z GFR, jeśli badanie wykonano metodą PENIA. Krzywa ROC (Receiver Operating Characteristic) wyrysowana celem porównania czułości i specyficzności obu markerów funkcji nerek: cystatyny C i kreatyniny przedstawiała się bardziej korzystnie dla tego pierwszego znacznika. Pole powierzchni pod krzywą (AUC) dla cystatyny C było w tej pracy większe niż AUC dla kreatyniny [22].

Cystatyna C cieszy się szczególnie sporym zainteresowaniem wśród pediatrów, ze względu na to, że w przeciwieństwie do kreatyniny, poziom cystatyny C nie zależy od wzrostu ani płci, oraz jest stały dla dzieci powyżej 1 roku życia (Rys.4.). Zakres norm dla wcześniaków, noworodków, niemowląt i dzieci starszych (jeśli pomiar dokonywany był metodą PENIA) przedstawił w 2000r. Finney i wsp. [29]

Rys. 4.: Wartości prawidłowe dla cystatyny C mierzonej metodą PENIA u dzieci według: Finney i wsp. Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children. Arch Dis Child. 2000 Jan;82(1):71-5 [29]



Ze względu na to, że ogólnie przyjęta klasyfikacja przewlekłej choroby nerek zawiera wytyczne opierające się na wyliczonym GFR, podjęto próby stworzenia wzoru, za pomocą którego można by szacować GFR na podstawie cystatyny C. Do tej pory opublikowano ponad 10 prac, których autorzy proponowali własne autorskie formuły. Spośród wzorów służących do szacowania wielkości filtracji kłębuszkowej ze stężenia cystatyny C w populacji dziecięcej najpowszechniej stosowana jest formuła Fillera przedstawiona poniżej (Rys. 5.) [26,69,115].

Rys.5. : Wzór zaproponowany przez Fillera i wsp. do szacowania filtracji kłębuszkowej u dzieci [26]

$$\log \text{GFR} = 1,962 + [1,132 * \log (1/\text{CysC})]$$

Zaletą zaproponowanej formuły jest fakt, iż do jej wyliczenia autor stosował wyniki cystatyny C uzyskane z pomiarów metodą PENIA - jedynej metody zaaprobowanej przez FDA.

## **IX. Uszkodzenie nerek u pacjentów z pęcherzem neurogennym**

U dzieci z pęcherzem neurogennym dochodzi do uszkodzenia nerek w wyniku powstania odpływów pęcherzowo – moczowodowych (OPM) i towarzyszących im nawracających infekcji dróg moczowych. Kolejne epizody ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek powodują włóknienie tkanki śródmiąższowej nerek i tworzenie się blizn korowych [114]. Innym procesem uszkadzającym nerki jest zaburzony odpływ moczu z nerek, który powstaje wskutek przerostu mięśniówki pęcherza i wtórnego zwężenia ujść moczowodów. W konsekwencji spływ moczu z nerek jest utrudniony. Nefropatia zaporowa cechuje się zanikiem cewek i włóknieniem tkanki śródmiąższowej nerek [113].

W piśmiennictwie istnieje niewiele długofalowych obserwacji dotyczących uszkodzenia nerek u pacjentów z pęcherzem neurogennym [78,107]. Z wcześniejszych badań wiadomo, że u 40-90% pacjentów dochodzi do uszkodzenia górnych dróg moczowych, a u znacznego odsetka rozwija się przewlekła choroba nerek [16, 18,70,73,78]. Część autorów podkreśla, że jedną z najczęstszych przyczyn zgonów wśród tych pacjentów są tzw. przyczyny nerkowe [64,77,113].

## X. Leczenie pęcherza neurogennego

Świadomość ciężkich powikłań nerkowych w przebiegu neurogennej dysfunkcji pęcherza spowodowała poszukiwanie metod zapobiegających ich rozwojowi. Wczesne zapewnienie sprawnego odpływu z pęcherza moczowego oraz obniżenie ciśnienia panującego w dolnych drogach moczowych może zapobiec powikłaniom. W 1972 roku Lapidès wprowadził procedurę tzw. czystego przerywanego cewnikowania pęcherza moczowego [54]. Czyste przerywane cewnikowanie (CIC- z ang. clean intermittent catheterization) umożliwia regularne, cykliczne i całkowite opróżnianie pęcherza moczowego. Mocz nie zalega w drogach moczowych co wpływa na zmniejszenie częstości infekcji dróg moczowych. W części przypadków CIC umożliwia wcześniejsze bierne opróżnienie pęcherza moczowego, zanim wystąpi mikcja generująca wysokie ciśnienia śródpęcherzowe i sprzyjająca rozwojowi odpływów pęcherzowo-moczowodowych [54].

Dodatkowym sposobem obniżenia ryzyka wystąpienia OPM jest farmakoterapia. Standardowo wprowadza się od urodzenia leczenie oxybutyniną. Jest to lek należący do grupy preparatów antycholinergicznym. Jej działanie poprzez blokowanie receptorów muskarynowych (M1-M3) zlokalizowanych w dnie pęcherza powoduje obniżenie aktywności mięśnia wypieracza [80]. Poprzez aktywność spazmolityczną lek ten wpływa na obniżenie ciśnienia śródpęcherzowego oraz zwiększenie pojemności pęcherza moczowego. Terapia tym lekiem obniża ryzyko wystąpienia odpływów pęcherzowo-moczowodowych.

Leczenie oxybutyniną oraz CIC stały się obecnie złotym standardem prowadzenia noworodków urodzonych z przepukliną oponowo-rdzeniową [108].

Wraz z rozwojem przemysłu farmaceutycznego pojawiają się nowe, bardziej specyficzne leki antycholinergiczne (oxybutynina w postaci dopęcherzowej, tolteradyna oraz solifenacyna). Ze względu na brak danych na temat farmakokinetyki tych leków w populacji pediatrycznej, są one rzadziej stosowane (zwykle w przypadku nietolerancji oxybutyniny).

Inną grupą leków, która znalazła swoje zastosowanie w terapii pęcherza neurogennego są preparaty blokujące receptory alfa-adrenergiczne (np. doksazosyna). Ich działanie obniża napięcie mięśnia zwieracza wewnętrznego cewki moczowej i tym samym ułatwia odpływ moczu z pęcherza moczowego [80].

W sytuacji niepowodzenia leczenia zachowawczego stosuje się chirurgiczne metody korekcji zaburzeń odpływu moczu z pęcherza neurogennego. Zabiegi obejmują:

- wytworzenie przetoki pęcherzowo-skórnej
- augmentacja pęcherza moczowego – ileocystoplastyka, lub ureterocystoplastyka
- wytworzenie zbiornika moczowego z fragmentu jelita z możliwością wytworzenia „kontynentnej” przetoki pęcherzowo-skórnej do samodzielnego cewnikowania pęcherza moczowego.

Rodzaj zabiegu zależy od warunków anatomicznych pacjenta, stopnia uszkodzenia dolnych dróg moczowych oraz od zdolności pacjenta lub opiekunów do współpracy (z ang. compliance).

Chorzy rozwijający Przewlekłą Chorobę Nerek wymagają dodatkowo leczenia nadciśnienia tętniczego, białkomoczu, zaburzeń gospodarki elektrolitowej, wapniowo-fosforanowej i kwasowo-zasadowej oraz niedokrwistości.

Dalsza progresja choroby do schyłkowej niewydolności nerek wiąże się z koniecznością rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego (dializoterapia otrzewnowa, hemodializoterapia lub przeszczepienie nerki). Włączenie leczenia nefroprotekcijnego jakim jest terapia lekami z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny I (ACEI) może spowolnić progresję PChN. Preparaty te pozwalają kontrolować ciśnienie tętnicze oraz obniżyć albuminurię. Dodatkowo profilaktyka infekcji dróg moczowych jest kolejnym z elementów kompleksowej opieki oszczędzającej nerki pacjenta.

## **XI. Czynniki prognostyczne**

Kilkakrotnie podejmowano próby określenia czynników ryzyka uszkodzenia nerek i rozwoju PChN u pacjentów z pęcherzem neurogennym. Uważa się, że wczesne wprowadzenie techniki czystego przerywanego cewnikowania pęcherza moczowego oraz terapii lekami antycholinergicznymi zmniejsza ryzyko rozwoju PChN [54,97]. W badaniu Smitha z 1972 roku w niektórych grupach pacjentów z nieleczonym pęcherzem neurogennym po przepuklinie oponowo-rdzeniowej autor obserwował postępujące uszkodzenie dróg moczowych w okresie do 3 roku życia nawet u 58% dzieci [97]. Od 1981 roku ważnym elementem oceniającym ryzyko uszkodzenia nerek stał się tzw. detrusor Leak Point Pressure czyli ciśnienie mięśnia wypieracza panujące w momencie wycieku moczu z pęcherza neurogenego [66]

Kurzrock i współpracownicy przeanalizowali dane 90 dzieci z pęcherzem neurogennym po MMC. W tej pracy wskazano na niektóre parametry wyników badania urodynamicznego (podatność ściany pęcherza, LPP, dyssynergia zwieraczowo-wypieraczowa) oraz na obecność odpływu pęcherzowo-moczowodowego jako czynników ryzyka uszkodzenia mięszu nerek [50]

Uważa się również, że nawrotowe infekcje dróg moczowych, a zwłaszcza epizody ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek sprzyjają progresji PChN wśród pacjentów z pęcherzem neurogennym. [108]

W ciągu ostatnich dziesięcioleci dzięki zastosowaniu nowych technik terapeutycznych i operacyjnych rokowanie dla chorych z pęcherzem neurogennym poprawiło się. Mimo to nadal część dzieci narażona jest na uszkodzenie nerek. Po 25 latach od wprowadzenia do praktyki klinicznej zasad postępowania w przypadku rozpoznania pęcherza neurogennego (CIC, terapia oxybutyniną, kontrolowanie wartość detLPP) celowa wydaje się ocena funkcji nerek w tej grupie chorych oraz próba wyodrębnienia czynników ryzyka rozwoju PChN.

Monitorowanie funkcji nerek przy pomocy stężenia cystatyny C może przyczynić się do wcześniejszego rozpoznania uszkodzenia nerek i włączenia leczenia nefroprotekcijnego

**Rozdział II.: CEL PRACY :**

Pacjenci z pęcherzem neurogennym po przepuklinie oponowo-rdzeniowej narażeni są na uszkodzenie nerek prowadzące do rozwoju przewlekłej choroby nerek mimo stosowanych współcześnie metod leczenia

Celem niniejszej pracy jest :

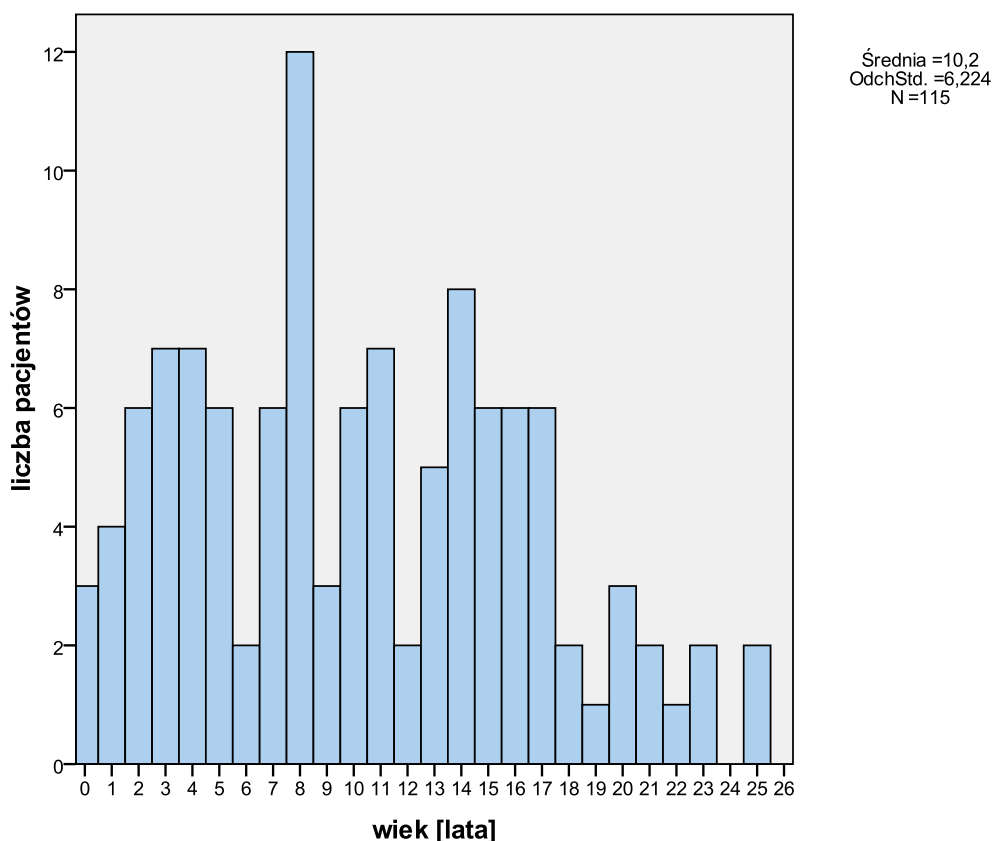
- I. Ocena uszkodzenia nerek w grupie chorych z neurogenną dysfunkcją pęcherza w przebiegu MMC.
- II. Weryfikacja przydatności cystatyny C jako alternatywnego wskaźnika funkcji nerek u chorych z obniżoną masą mięśniową.
- III. Poszukiwanie czynników ryzyka rozwoju PChN wśród dzieci po przepuklinie oponowo-rdzeniowej.

## Rozdział III.: MATERIAŁY I METODY

I. Materiał:

Badaniem objęto grupę 115 dzieci z pęcherzem neurogennym po przepuklinie oponowo-rdzeniowej, w tym 69 dziewczynek i 46 chłopców. Pacjenci znajdują się pod opieką Kliniki Chorób Nerek i Nadciśnienia Dzieci i Młodzieży Akademii Medycznej w Gdańsku. Wiek pacjentów w chwili badania wynosił od 5 miesięcy do 25 lat (średnia wieku pacjentów wynosiła  $10,2 \pm 6,224$  lat) (Rys. 6). Średni wiek dziewcząt wynosił:  $9,38 \pm 5,77$  lat a chłopców:  $11,43 \pm 6,71$ . Różnica ta nie jest znamieną statystycznie ( $p=0,111$ )

Rys.6. Rozkład wiekowy pacjentów z pęcherzem neurogennym w przebiegu przepukliny oponowo – rdzeniowej



W grupie badanej średnia masa ciała wynosiła  $32,00 \pm 20,5$  kg (najniższa waga: 5,68 kg, najwyższa waga: 95 kg); średni wzrost wynosił:  $120,45 \pm 31,9$  cm (najniższa wartość: 53 cm, najwyższa wartość 178,8 cm), a średnia wartość BMI:  $197,76 \pm 5,11 \text{ kg/m}^2$  (wartość maksymalna:  $43,3 \text{ kg/m}^2$ , wartość minimalna:  $11,1 \text{ kg/m}^2$ ).

Pacjentów z grupy badanej podzielono na dwie podgrupy w zależności od wielkości ich masy mięśniowej. Podgrupa A składała się z 48 chorych z prawidłową masą mięśniową. Do tej podgrupy kwalifikowano dzieci z niewielkimi deficytami neurologicznymi, które nie upośledzały ich zdolności do poruszania się. Podgrupa B składała się z 67 pacjentów ze znacznie obniżoną masą mięśniową. Do podgrupy B kwalifikowano dzieci ze znacznymi deficytami neurologicznymi, powodującymi porażenie kończyn dolnych i konieczność poruszania się na wózku.

Podgrupy A i B nie różniły się pod względem średniego wieku, płci, wzrostu, masy ciała i BMI. (Tabela II.)

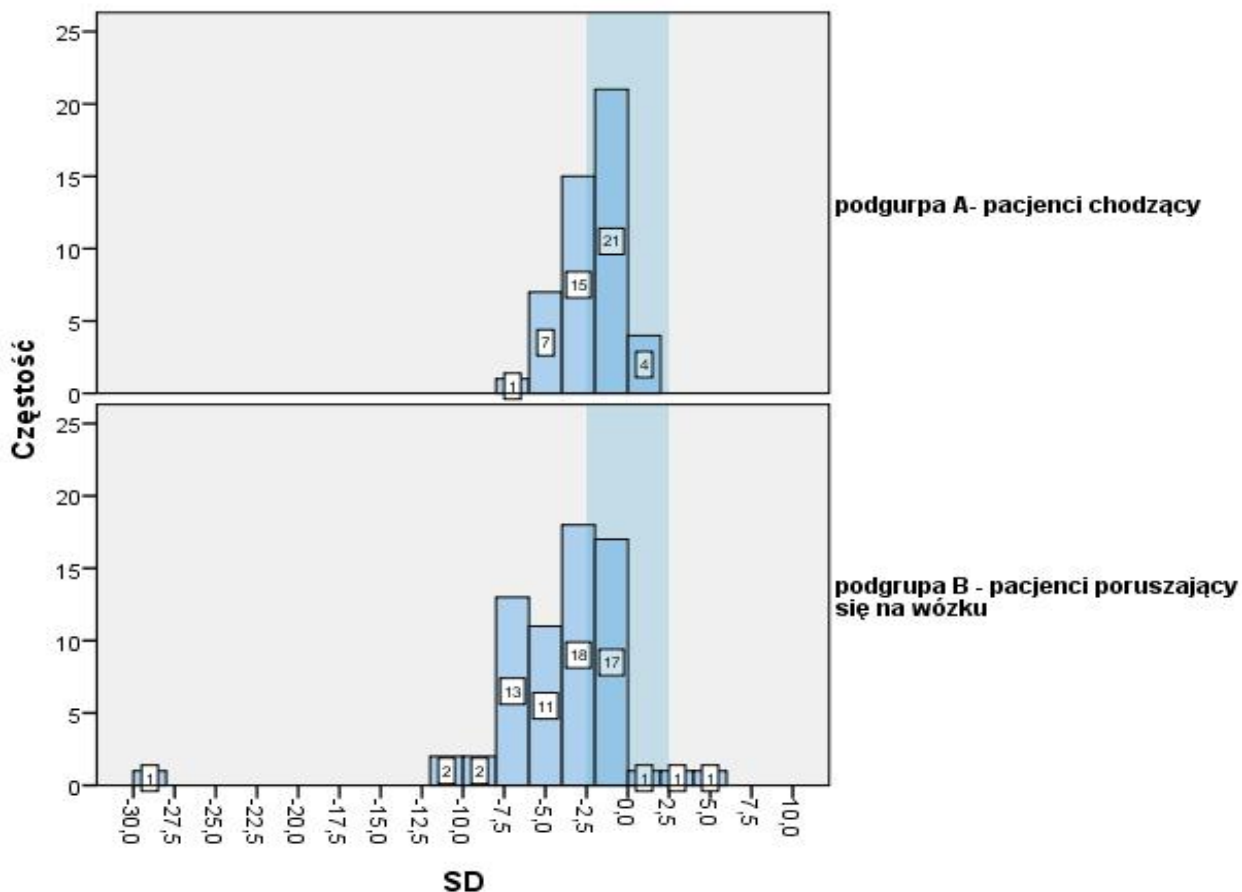
Tabela II. Charakterystyka badanej grupy z podziałem na podgrupy: A (dzieci z prawidłową masą mięśniową) i B (pacjenci ze zmniejszoną masą mięśniową)

	CAŁA GRUPA	PODGRUPA	WARTOŚĆ ŚREDNIA	ODCHYLENIE STANDARDOWE	Istotność p
WAGA [kg]	32,00 ± 20,5	A	34,9087	20,78743	0,214
		B	29,9709	20,21590	
WZROST [cm]	120,45 ± 31,9	A	125,9771	36,05266	0,107
		B	116,4394	28,19577	
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	19,76 ± 5,06	A	19,4428	3,73757	0,735
		B	19,9908	5,91503	
WIEK [lata]	10,2 ± 6,22	A	10,688	6,9654	0,607
		B	9,851	5,6629	

W porównaniu z populacją dzieci zdrowych grupa badana wyróżniała się wysoką proporcją (59%) dzieci niskorosłych (wzrost poniżej 3 centyla dla wieku i płci). Średnie odchylenie od prawidłowego dla wieku wzrostu wynosiło SD: -3,440567 ± 3,533 (mediana: -2,8). W podgrupie B proporcja dzieci niskorosłych [50/66 (76%)] była większa niż w podgrupie A [17/48 (35%)] (p=0,0005). Stopień niedoboru wzrostu w podgrupie B (SD: -4,29 ± 4,23) był również większy w stosunku do stwierdzanego w podgrupie A (SD: -2,24 ± 1,69). Średnie odchylenia od prawidłowej dla wieku wysokości ciała przedstawiono na Rysunku 7.



Rys 7 Rozkład odchyłeń od prawidłowego wzrostu w podgrupach A i B pacjentów po przepuklinie oponowo-rdzeniowej; obszar zacieniowany przedstawia zakres prawidłowej długości ciała ( $\pm 2SD$ ) dla wieku i płci.



28,9% (33/114) chorych miała wagę <3 centyla dla płci i wieku. Niską dla wieku wagę stwierdzono u 10,6% (5/47) chorych z podgrupy A oraz 41,8% (28/67) chorych z podgrupy B ( $p=0,0093$ ).

Niskie BMI (< 5 centyla dla wieku i płci) stwierdzono u 10,7% (12/112) chorych, a wysokie BMI (>95 centyla dla wieku i płci) u 19/112 chorych (16,98%). Nie stwierdzono różnic w rozkładzie BMI pomiędzy obydwoimi podgrupami A i B ( $p=0,8573$ ).

Wśród badanych pacjentów sześćoro dzieci urodziło się z pojedynczą nerką. Zabiegi operacyjne obejmujące układ moczowy przeszło 24 pacjentów (20,8%). Zabiegi te wyszczególniono w Tabeli III.

Tabela III. Wykaz zabiegów operacyjnych dotyczących układu moczowego wykonanych w badanej populacji

Nazwa zabiegu	Cała grupa badana	Podgrupa A	Podgrupa B
Ostrzyknięcie ujść moczowodów Teflonem	6	3	3
Wytworzenie przetoki moczowodowo-skrónej	2	0	2
Wytworzenie przetoki modo. Bricker	4	1	3
Czasowe wytworzenie cystotomii zaopatrzonej cystofixem	5	1	4
Augmentacja pęcherza moczowego	6	2	4
Wytworzenie przetoki trzymającej do cewnikowania pęcherza moczowego (modo Mitrofanoff lub modo. Macedo)	5	0	5
Wytworzenie ileoconduit	1	0	1
Zabieg typu Meinz-pouch	2	0	2
Nowowszczepienie moczowodów (jako osobny zabieg)	3	2	1
Nefrektomia jednostronna	3	1	2
Przeszczepienie nerki	2	1	1
<b>PODSUMOWANIE</b>	<b>36</b>	<b>10</b>	<b>26</b>

W badanej grupie nie obserwowano nieprawidłowej funkcji tarczycy ani hipalbuminemii (prawidłowe wartości TSH i albumin w surowicy). Nie stwierdzono cech infekcji (prawidłowe wartości parametrów stanu zapalnego oraz wyniki posiewu moczu). Poza pacjentem, który przeszedł zabieg przeszczepienia nerki, żaden inny pacjent nie przyjmował preparatów sterydowych w trakcie badania.

## II. Metody

### 1. Ocena uszkodzenia nerek

Uszkodzenie nerek u dzieci z pęcherzem neurogennym po przepuklinie oponowo rdzeniowej oceniono na podstawie następujących badań:

- A. stężenia kreatyniny w surowicy
- B. szacowanej wielkości filtracji kłębuszkowej
- C. wskaźników wykrywanych w moczu: białka, albuminy, beta-2-mikroglobuliny
- D. badań obrazowych nerek: ultrasonografii, scyntygrafii nerek
- E. pomiarów ciśnienia tętniczego

Powyższe badania posłużyły do klasyfikacji stopnia uszkodzenia nerek według zaleceń National Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NFK K/DOQI) Guidelines. Zgodnie z tą klasyfikacją Przewlekłą Chorobę Nerek (PChN) definiowano jako schorzenie trwające co najmniej 3 miesiące i charakteryzujące się obecnością zmian czynnościowych i/lub strukturalnych nerek i/lub nadciśnieniem tętniczym. PChN podzielono na pięć stopni zaawansowania zmian [46] (Tabela IV).

Tabela IV. Klasyfikacja Przewlekłej Choroby Nerek zgodnie z wytycznymi NFK K/DOQI

Stopień PChN	Charakterystyka	GFR [ml/min/1,73m <sup>2</sup> ]
Stopień I	Odchylenia w <u>badaniach obrazowych nerek</u> i/lub <u>badaniach laboratoryjnych</u> towarzyszące prawidłowej filtracji kłębuszkowej i/lub obecność <u>nadciśnienia tętniczego</u>	≥90 ml/min/1,73m <sup>2</sup>
Stopień II		89-60 ml/min/1,73m <sup>2</sup>
Stopień III		59-30 ml/min/1,73m <sup>2</sup>
Stopień IV		29-15 ml/min/1,73m <sup>2</sup>
Stopień V		≤15 ml/min/1,73m <sup>2</sup> lub leczenie nerkozastępcze

#### A. Stężenie kreatyniny w surowicy

Stężenie kreatyniny w surowicy oznaczono metodą Jaffe'go (odczynnik firmy Abbot) aparatem Architekt c8000 Abbot Laboratories w Centralnym Laboratorium Klinicznym AMG. Wartości referencyjne kreatyniny [53] podane są w Tabeli V.

Tabl. V Wartości referencyjne dla kreatyniny w surowicy [53].

Wiek	Stężenie kreatyniny w surowicy - zakres normy [mg/dl]
< 2 roku życia	0,4-0,5
2-8 rok życia	0,5-0,7
9-18 rok życia	0,6-0,9
>18 roku życia	0,6-1,1 dla kobiet 0,7-1,3 dla mężczyzn

### B. Ocena filtracji kłębuszkowej

Wielkość filtracji kłębuszkowej szacowano na podstawie formuły Schwartz'a ze stężenia kreatyniny w surowicy [88]. Szacowanie eGFR metodą Schwartz'a dokonano przy pomocy poniższego wzoru:

$$\text{eGFR} = k * \text{wzrost [cm]} / \text{kreatynina [mg/dl]}$$

0,45- dla dzieci do 18 miesiąca życia

gdzie k = 0,55 – dla dzieci powyżej 18 miesiąca życia

0,7 – dla chłopców powyżej 13 roku życia

Długość ciała niemowląt mierzona była za pomocą infantometru Herpenden firmy Holtain Limited. Wzrost pacjentów z podgrupy A (pacjenci chodzący) mierzono za pomocą aparatury: Stadiometr Portable Herpenden firmy Holatin Limited, a u chorych z podgrupy B (poruszających się na wózku) aparaturą: Stadiometr Sitting Height Table firmy Holatin Limited.

### C. Wskaźniki uszkodzenia nerek w moczu

Białko, albuminę, beta2-mikroglobulinę oraz kreatyninę oznaczono w pojedynczej, pierwszej porannej porcji moczu.

Białkomocz oceniono testem paskowym Multistix 10 SG firmy Bayer. wykrywającym stężenie białka większe od 30mg/dl

Albuminę, beta2-mikroglobulinę oznaczono metodą ilościową określając ich stężenie oraz wyliczając iloraz ich stężeń w stosunku do stężenia kreatyniny. Oznaczenia wykonano w Centralnym Laboratorium Klinicznym AMG. Stężenie albumin w moczu wykonywano metodą immunologiczną z wykorzystaniem przeciwciał przeciw ludzkiej albuminie (z użyciem zestawu odczynników: MULTIGENT Mikroalbumina). Za wartości graniczne przyjęto: dla stężenia albumin w porcji moczu – 20 mg/dl oraz dla wskaźnika ACR (iloraz stężeń albuminy i kreatyniny) - 30 mg albumin /g kreatyniny [40].

Ocena stężenia beta2– mikroglobuliny wykonywana była przy pomocy odczynników Quanta Beta<sub>2</sub> – microglobulin (z użyciem cząstek lateksu opłaszczonych przeciwciałami przeciwko ludzkiej beta2-mikroglobulinie). Wartości referencyjne to: <0,32 mg/dl –dla stężenia beta2-mikroglobuliny oraz <0,04 g/mol kreatyniny dla BCR (iloraz stężeń beta2-mikroglobuliny i kreatyniny) [35].

#### D. Badania obrazowe nerek

U wszystkich chorych grupy badanej wykonano badanie ultrasonograficzne układu moczowego oceniając liczbę, wielkość i symetrię wielkości nerek oraz echostrukturę ich miąższu [62]. Badania wykonano w pozycji leżącej na brzuchu. Badanie echostruktury nerek obejmowało ocenę echogeniczności kory i piramid nerkowych oraz zachowanie zróżnicowania korowo-rdzeniowego i rdzeniowo-zatokowego. Badania ultrasonograficzne były wykonywane przez zespół Pracowni Ultrasonograficznej Kliniki Chorób Nerek i Nadciśnienia Dzieci i Młodzieży AMG (dr W. Kosiak, dr D. Świętoń).

Badanie scyntygraficzne wykonano u wybranych pacjentów ze stwierdzonym badaniem ultrasonograficznym uszkodzeniem nerek lub w przypadku gdy pacjent był kwalifikowany do wykonania zabiegu operacyjnego. Przy zastosowaniu znacznika <sup>99m</sup>Tc-EC (etylenodwucysteina znakowana technetem) wykonywano tzw. pomiar dynamiczny, przy pomocy którego oceniono względny procentowy wychwyty znacznika przez każdą z nerek. Za nieprawidłowy wynik uznawano różnicę między względną funkcją obu nerek przekraczającą 10%. [106]

Cechy blizn korowych uwidoczniło się za pomocą scyntygrafii statycznej z zastosowaniem znacznika <sup>99m</sup>DMSA (kwas dwumerkaptobursztynowy znakowany technetem).[106]

## E. Pomiar ciśnienia tętniczego

Nadciśnienie tętnicze rozpoznawano zgodnie z zaleceniami The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescence [71] na podstawie co najmniej trzech niezależnych pomiarów wykonywanych w standaryzowanych warunkach. Pomiary wykonano aparatem oscylometrycznym Dinamap DPC 120X-EN firmy GE. U pacjentów z wzrostem powyżej 120 cm rozpoznanie nadciśnienia tętniczego potwierdzono dodatkowo 24- godzinnym badaniem ciśnienia - ABPM przy użyciu aparatu SpaceLab model 90207. Mankiet w odpowiednim do wielkości dziecka rozmiarze umieszczano na kończynie górnej niedominującej. Automat dokonywał pomiarów co 15 minut w ciągu dnia i co 30 minut w nocy (t.j. pomiędzy godziną 22:00 a 7:00). Nadciśnienie tętnicze potwierdzono w przypadku uzyskania średniego ciśnienia dobowego przekraczającego 95 centyl dla płci i wzrostu według norm zaproponowanych dla dzieci [98].

## 2. Znaczenie diagnostyczne cystatyny C w monitorowaniu upośledzonej funkcji nerek

W badanej grupie chorych funkcję nerek oceniono dodatkowo przy pomocy oznaczenia stężenia cystatyny C w surowicy, a uszkodzenie nerek poprzez oznaczenie stężenia cystatyny C w moczu.

### A. Wartość diagnostyczna oznaczeń cystatyny C w surowicy

Wartość diagnostyczną cystatyny C jako wskaźnika funkcji nerek porównano z tradycyjnym markerem jakim jest kreatynina, oceniając:

- a. Wpływ wielkości masy mięśniowej na oznaczenie funkcji nerek przy pomocy obu wskaźników.
- b. Wpływ stosowanego wskaźnika funkcji nerek na rozpoznanie PChN
- c. Czułość oraz swoistość obydwu markerów w szacowaniu filtracji kłębuszkowej w stosunku do metody referencyjnej - klirensu iohexolu

## B. Wartość diagnostyczna oznaczeń cystatyny C w moczu

Oznaczenie cystatyny C w moczu (U CysC) porównano z pozostałymi wczesnymi wskaźnikami uszkodzenia nerek, jakimi są: białkomocz, albuminuria, beta2-mikroglobulinuria.

Oceniono:

- a. Wpływ wielkości masy mięśniowej na oznaczone wskaźniki w moczu
- b. Częstość występowania wymienionych wskaźników jako wczesnych markerów uszkodzenia nerek ( dla dzieci z GFR < 90 ml/min/1.73m<sup>2</sup>)
- c. Wpływ wielkości filtracji kłębuszkowej na wielkość frakcyjnego wydalania cystatyny C i jej wskaźnika reabsorpcji.

Cystatynę C oznaczono w Centralnym Laboratorium Klinicznym AMG za pomocą metody immunonefelometrycznej (test N Latex Cystatic C z użyciem króliczych przeciwciał przeciwko ludzkiej cystatynie C) i aparatu firmy DADE Behring. Wartości referencyjne cystatyny C w surowicy dla pacjentów powyżej 1 roku życia wynoszą : 0,53-0,95 mg/l.

Wartości referencyjne cystatyny C w moczu to odpowiednio: < 0,18 mg/l dla stężenia cystatyny C i <11,3 mg/mol kreatyniny dla CCR (ilorazu stężenia cystatyny C i kreatyniny) [38].

Szacowanie eGFR ze stężenia cystatyny C w surowicy dokonano na podstawie poniższego wzoru Fillera [26].

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

Współczynnik frakcyjnego wydalania (FE Cys C) i wskaźnik cewkowej reabsorpcji cystatyny C (TR Cys C) obliczano na podstawie niżej przedstawionych wzorów.

$$\text{FE Cys C} = [(SCr \times UCysC) / (UCr \times SCysC)] \times 100 \%$$

$$\text{TR Cys C} = [1 - (SCr \times UCysC) / (UCr \times SCysC)] \times 100\%$$

Gdzie :

FE Cys C - frakcyjne wydalanie cystatyny C w moczu

TR Cys C – wskaźnik cewkowej reabsorpcji cystatyny C

SCr – stężenie kreatyniny w surowicy [mg/dl]

U CysC- stężenie kreatyniny w moczu [mg/l]

U Cr – stężenie kreatyniny w moczu [mg/dl]

SCys C – stężenie cystatyny C w surowicy [mg/l]

### C. Oznaczanie filtracji kłębuszkowej za pomocą iohexolu

Badanie wykonano podając dożylnie iohexol- jodowy, niejonowy związek firmy GE Healthcare (Omnipaque 300, Nycomed) z 3-krotnym pobraniem krwi do probówek z EDTA w określonych odstępach czasu (po 2, 3 i 4 godzinach oraz wyjątkowo przy zaawansowanej niewydolności nerek – również po 8 godzinach). Oznaczanie stężenia iohexolu w osoczu dokonywano metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC). Stosowano zestaw chromatograficzny firmy „WATERS” i program Millenium 32. Oznaczeń oraz późniejszych wyliczeń dokonywał zespół Kliniki Nefrologii Dziecięcej Katedry Pediatrii Polsko-Amerykańskiego Instytutu Pediatrii CM UJ oraz Pracowni Biochemii Lipidów Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie (dr K. Zachwieja, mgr J. Berska oraz dr P. Korohoda)

### 3. Ocena czynników ryzyka uszkodzenia nerek

Analizowane czynniki ryzyka uszkodzenia nerek wśród pacjentów z pęcherzem neurogennym po przepuklinie oponowo-rdzeniowej przedstawia Tabela VI.

Poziom rozszczepu kręgosłupa oceniano na podstawie badania RTG.

Względny czas stosowania terapii CIC oraz względny czas leczenia preparatami antycholinergicznymi obliczano jako iloraz długości okresu stosowania zalecanych metod terapii i długości życia pacjenta.

Nawracające objawowe infekcje dróg moczowych definiowano jako występowanie ostrych odmiedniczkowych zapaleń nerek częściej niż 2 razy na rok w ciągu ostatnich dwóch lat.

Stopień odpływu pęcherzowo- moczowodowego – OPM klasyfikowano w pięciostopniowej skali zaproponowanej przez International Reflux Study Committee [62,45].



Tabela VI. Czynniki ryzyka uszkodzenia nerek wśród pacjentów po przepuklinie oponowo-rdzeniowej

<b>BADANIE PRZEDMIOTOWE:</b>
porażenie kończyn dolnych
poziom rozszczepu kręgosłupa
<b>WYWIAD:</b>
względny czas stosowania terapii CIC
względny czas leczenia preparatami antycholinergicznymi
zakażenia układu moczowego w 1 r. ż.
nawracające objawowe infekcje dróg moczowych
operacja dróg moczowych
<b>BADANIE CUM:</b>
cechy OPM w badaniu CUM w 1 r. ż
cechy OPM w badaniu CUM w 2 r. ż.
cechy OPM w badaniu CUM w 3 r. ż
<b>BADANIE URODYNAMICZNE:</b>
det LPP>40 cm H <sub>2</sub> O w 1 r.ż
det LPP>40 cm H <sub>2</sub> O w 2r.ż
det LPP>40 cm H <sub>2</sub> O w 3 r.ż
<b>BADANE SCYNTYGRAFICZNE:</b>
cechy blizn w obu nerkach w badaniu z użyciem DMSA
cechy blizn w jednej lub obu nerkach w badaniu z użyciem DMSA

Badanie urodynamiczne wykonywano za pomocą Duet Logiq Multi P firmy Danetc w Pracowni Urodynamicznej przy Klinice Chorób Nerek i Nadciśnienia Dzieci i Młodzieży AMG. Zastosowane definicje oraz metodologia zgodna były z zaleceniami International Continence Society z 2002 roku.[3,76]

Następujące parametry badania urodynamicznego analizowano jako potencjalne czynniki ryzyka uszkodzenia nerek:

- A. Obniżenia maksymalnej pojemność pęcherza moczowego. Za prawidłową uznaje się wartość w przedziale 65 – 150% oczekiwanej pojemności pęcherza moczowego (EBC- ang. expected bladder capacity). W populacji dziecięcej do 12 roku życia EBC wylicza się za pomocą następującego wzoru:

$$\text{EBC (ml)} = [30+(\text{wiek (lata)} \times 30)]$$

W populacji starszej (>12roku życia) wartość EBC wynosi 390 ml.

- B. Wzrostu ciśnienia generowanego przez skurcz mięśnia wypieracza (Pdet) wyliczane jest za pomocą wzoru :

$$\text{Pdet (cm H}_2\text{O)} = \text{Pves(cm H}_2\text{O)} - \text{Pabd (cm H}_2\text{O)}$$

Pdet – ciśnienie mięśnia wypieracza

Pves – ciśnienie śródpęcherzowe

Pabd – ciśnienie śródbrzusze

- C. Podwyższenia Detrusor Leak Point Pressure (detLPP) – czyli ciśnienia generowanego przez mięsień wypieracz, przy którym następuje samoistny wypływ moczu. Za wartości prawidłowe uznawano wielkość LPP poniżej 40 cm H<sub>2</sub>O.
- D. Obniżenia podatności (z ang. compliance) ściany pęcherza moczowego. Parametr ten jest swoistą miarą elastyczności - charakteryzuje zdolność do rozciągliwości ściany pęcherza. Wyliczenia dokonuje się za pomocą następującego wzoru :

$$\text{C} = \Delta\text{V}/\Delta\text{Pdet (ml/cm H}_2\text{O)}$$

$\Delta\text{V}$ - przyrost objętości pęcherza moczowego (ml)

$\Delta\text{Pdet}$  –przyrost ciśnienia (cm H<sub>2</sub>O)

- E. Cech nadaktywności mięśnia wypieracza (detrusor overactivity) czyli obecności skurczów mięśnia wypieracza generujące ciśnienia powyżej 15 cm H<sub>2</sub>O w fazie wypełniania pęcherza.

Na podstawie wyników badania urodynamicznego pacjentów kwalifikowano do jednej z 4 grup zgodnie z klasyfikacją zaproponowaną przez ICS (Tabela. VII)

Tabela VII. Klasyfikacja neurogennej dysfunkcji pęcherza wg. ICS.

	Niekurczliwy wypieracz (ang. acontractile detrusor)	Nadaktywny wypieracz (ang. neurogenic detrusor overactivity)
Nadaktywny zwieracz (ang. neurogenic sphincter overactivity)	I	III
Niekurczliwy zwieracz (ang. acontractile detrusor)	II	IV

#### 4. Analiza statystyczna

Materiał do analizy statystycznej obejmował ponad 100 parametrów, zarówno o charakterze ilościowym jak i jakościowym, oznaczonych u 115 dzieci pozostających pod opieką Kliniki Chorób Nerek i Nadciśnienia Dzieci i Młodzieży AMG z powodu pęcherza neurogennego w przebiegu przepukliny oponowo-rdzeniowej.

Do analizy opisowej zastosowano wartości średniej oraz odchylenia standardowego.

W pracy zastosowano następujące metody statystyczne [99]:

1. Ocena rozkładu parametrów ilościowych przeprowadzona została w oparciu o histogramy oraz test Shapiro - Wilka. Analizowane parametry nie miały rozkładów normalnych – konsekwencją tego faktu jest wybór odpowiednich metod analizy statystycznej.
2. Testy istotności różnic pomiędzy grupami: ze względu na charakter analizowanych zmiennych (ilościowe bez rozkładu normalnego oraz jakościowe) należało skorzystać z testów nieparametrycznych: do porównania parametrów ilościowych zastosowany został test U Manna – Whitneya dla dwóch niezależnych próbek, natomiast do porównania parametrów jakościowych wykorzystany został test zgodności Pearsona  $\chi^2$ .

3. Regresja logistyczna (pozwalająca na zbadanie wpływu kilku zmiennych charakteryzujących przebieg choroby na badaną zmienną jakościową) wykorzystana została do ustalenia czynników ryzyka wystąpienia PChN.
4. Porównanie dwóch metod diagnostycznych: wykresy Blanda-Altmana oraz tzw. „Mountain plot” wykorzystano do porównania różnic pomiędzy różnymi metodami oznaczania funkcji nerek (GFR).
5. Analiza przeżycia – umożliwiająca badanie rozkładów zdarzeń w czasie – posłużyła ocenie czasu do momentu wystąpienia obniżonej filtracji kłębuszkowej w grupie badanych pacjentów.

Wyniki prezentowanych analiz zawierają : wartość statystyki testowej , poziom istotności odpowiadający błędowi pierwszego rodzaju. Za graniczną wartość uznano poziom istotności  $p=0,05$  [99].

Dane kliniczne oraz wyniki badań laboratoryjnych obrazowych gromadzone były w bazie danych stworzonej przy użyciu programu Microsoft Excel dla Windows XP. Obliczenia wykonane zostały przy wykorzystaniu pakietu oprogramowania statystycznego STATISTICA PL wersja 6.0 oraz SPSS 17. Uzyskane wyniki analiz przedstawione zostały w tabelach i na wykresach.

## Rozdział IV : WYNIKI

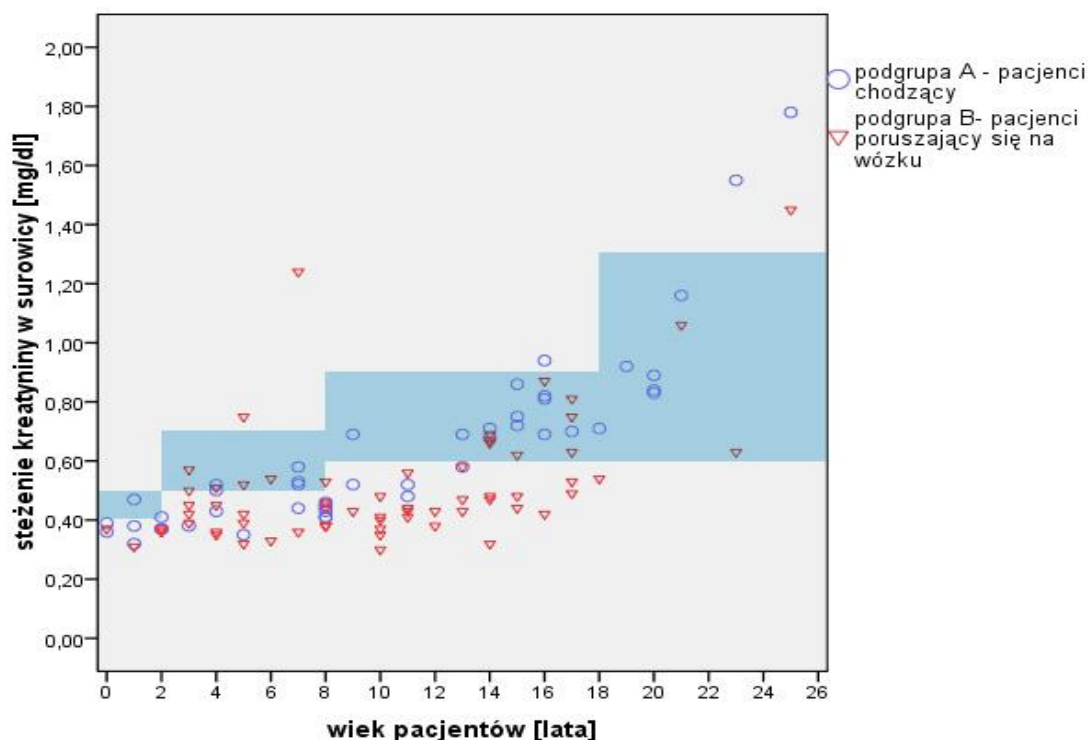
## 1. Ocena uszkodzenia nerek w grupie pacjentów z pęcherzem neurogennym w przebiegu przepukliny oponowo-rdzeniowej

### A. Stężenie kreatyniny w surowicy

Stężenie kreatyniny w surowicy w grupie badanej wynosiło od 0,3 mg/dl do 10,05 mg/dl (średnia wartość: 0,64 mg/dl, odchylenie standardowe: 0,92mg/dl). Średnie wartości stężenia kreatyniny wśród dziewcząt wynosiły  $0,65 \pm 1,16$  mg/dl (mediana: 0,44 mg/dl) a u chłopców  $0,61 \pm 0,31$ mg/dl (mediana : 0,52 mg/dl) ( $p=0,134$ ) .

W badanej grupie siedmioro pacjentów miało podwyższone w stosunku do wieku stężenie kreatyniny, 39 chorych miało prawidłową kreatyninę, a u większości pacjentów (68/114) stężenie kreatyniny w surowicy było poniżej normy dla wieku. Rozkład uzyskanych wartości w stosunku do norm wiekowych kreatyniny w surowicy przedstawiono na Rys. 8.

Rys.8. Stężenie kreatyniny w zależności od wieku w grupie pacjentów po przepuklinie oponowo-rdzeniowej (obszar zacieniowany oznacza zakres norm odpowiednich dla wieku pacjenta)

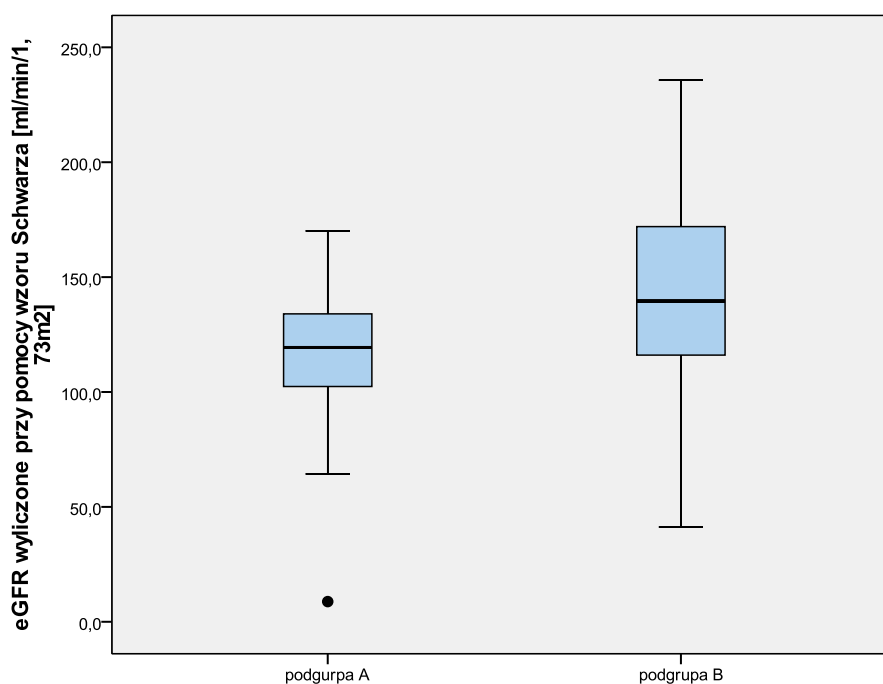


## B. Ocena filtracji kłębuszkowej

Średnia wartość eGFR szacowana na podstawie wzoru Schwartz'a u 114 chorych wynosiła  $130,9 \pm 39,7$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. (najniższa wartość eGFR: 8,7 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, najwyższa wartość eGFR: 235,7 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.) U 104 chorych wartość eGFR była prawidłowa. U 10 dzieci stwierdzono obniżoną wartość eGFR < 90ml/min/1.73m<sup>2</sup>

Przeanalizowano wpływ wielkości masy mięśniowej na oznaczenia filtracji kłębuszkowej. W podgrupie A (dzieci chodzących) średnie stężenie eGFR wynosiło:  $116,4 \pm 30,15$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> (mediana: 120,3 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) i było niższe niż w podgrupie B (dzieci na wózku inwalidzkim) –  $141,5 \pm 42,58$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> (mediana: 139,5 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Różnica pomiędzy podgrupami A i B jest znamienna statystycznie (p=0,0009). Średnie wielkości wyliczonych eGFR w obydwu podgrupach przedstawia Rys. 9.

Rys.9. Średnie wartości eGFR wyliczonego metodą Schwartz'a w dwóch podgrupach dzieci z prawidłową (A) i obniżoną masą mięśniową (B).



## C. Wskaźniki uszkodzenia nerek w moczu

a. Białkomocz:

Białkomocz za pomocą testu paskowego stwierdzono u 11 osób, w tym u 8 chorych w zakresie do 30 mg/dl, a u pozostałych 3 pacjentów w zakresie 100-300 mg/dl. Wśród pacjentów, u których stwierdzono białkomocz – 4 należało do podgrupy A i 7 do podgrupy B. Spośród 11 pacjentów, u których stwierdzono pozytywny wynik testu paskowego 10 miało obniżoną filtrację kłębuszkową poniżej 90ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

b. Albuminuria:

U 47/97 (48,45%) badanych osób (stężenie albumin w pojedynczej porcji moczu (MAU) przekraczało 20 mg/l. Średnie stężenie MAU wynosiło 60,73 mg/l (odchylenie standardowe: 155,2 mg/l, mediana: 19,5 mg/l). Podwyższone stężenie albumin w porcji moczu stwierdzono u 8/9 przebadanych chorych z PChN  $\geq 2$  oraz u 39/88 (44,3%) dzieci z eGFR > 90ml/min/1.73m<sup>2</sup>.

Współczynnik ACR (iloraz stężenia albumin i kreatyniny w porcji moczu) przekraczał wartość 30 mg/g u 55/94 (58,5%) chorych. Średnia wartość ACR wynosiła 209,19  $\pm$  720,93 mg/g (mediana: 43,3mg/g). Podwyższoną wartość ACR obserwowano u 8/8 przebadanych chorych z PChN  $\geq 2$  oraz u 47/86 (52,32%) z eGFR > 90ml/min/1.73m<sup>2</sup>.

c. Beta2- mikroglobulinuria

U 18 na 97 pacjentów (18,5%), u których wykonano oznaczenie, stężenie beta2-mikroglobuliny przekraczało 0,32 mg/l. Średnie stężenie beta2-mikroglobuliny w porcji moczu w badanej populacji wynosiło: 1,05 $\pm$ :4,09 mg/l (mediana: 0,12 mg/l). Podwyższone stężenie beta2-mikroglobuliny w porcji moczu stwierdzono u 9/10 chorych z GFR < 90ml/min/1.73 oraz u 9/87 (10,34%) dzieci z eGFR > 90ml/min/1.73.

Współczynnik BCR przekraczał wartość 0,04 g/mol u 36 pacjentów (37,5%). Średnia wartość współczynnika BCR wśród badanych dzieci wynosiła 0,8153 $\pm$ 4,675 g/mol (mediana: 0,027g/mol). Podwyższony BCR stwierdzono u 10/10 chorych z eGFR < 90ml/min/1.73 oraz u 26/86 (30,23%) z eGFR > 90ml/min/1.73. Podsumowanie danych przedstawiono w Tabeli IX.

Tabela IX. Porównanie średnich wartości stężeń białek oraz średnich wartości wskaźników ACR, BCR i CCR w dwóch podgrupach chorych: A (chodzący) i B (pacjenci z porażeniem kończyn dolnych)

	Cała grupa	Grupa A	Grupa B	Współczynnik p
Albuminuria mg/l	60,73 ± 155,2	53,9 ± 179,15	65,5 ± 137,44	0,062
<b>ACR</b> <b>mg/g</b>	<b>209,19 ± 720,93</b>	<b>194,69 ± 852</b>	<b>219 ± 624,4</b>	<b>0,001</b>
Beta2- mikroglobulina mg/l	1,05±4,09	1,02 ± 4,27	1,06 ± 4,00	0,322
<b>BCR</b> <b>g/mol</b>	<b>0,8153±4,675</b>	<b>0,43 ± 2,21</b>	<b>1,09 ± 5,880</b>	<b>0,014</b>

#### d. Badania obrazowe

##### Badanie ultrasonograficzne

W badaniu ultrasonograficznym stwierdzono zmiany u 21/106 (19,8%) badanych pacjentów. Zmiany występowały u chorych w obydwu badanych podgrupach (15,5% podgrupy A oraz 22,9% podgrupy B). Badanie ultrasonograficzne wykazało następujące odchylenia:

- Zatarcie zróżnicowania korowo-rdzeniowego nerek (ZZKR) u 21 pacjentów (19,8%). U 12 chorych zmiany występowały obustronne, u 4 w istniejącej pojedynczej nerce. U dalszych 5 chorych objaw ten występował w jednej nerce, a druga nerka miała prawidłowe zróżnicowanie korowo-rdzeniowe.

- Podwyższone echo kory nerek stwierdzono u 12 pacjentów (11,4%). U 6 pacjentów objaw ten występował obustronnie a u 4 – w istniejącej pojedynczej nerce. U 2 dalszych dzieci objaw ten występował jednostronnie, a druga nerka była niezmienną. Podsumowanie danych przedstawiono w Tabeli X.

##### Badanie scyntygraficzne

Badaniem scyntygraficznym nerek stwierdzono nieprawidłowości u 32/41 (78%) badanych chorych pochodzących z obydwu badanych podgrup. Stwierdzono następujące odchylenia:

- Asymetrię funkcji nerek stwierdzono u 21 spośród 52 (40,3%) pacjentów u których wykonano scyntyografię dynamiczną z użyciem znacznika Tc99-EC. U



dziewięciorga dzieci stwierdzono hipofunkcję nerki prawej a u 12 pacjentów hipofunkcję nerki lewej. Spośród pacjentów, u których stwierdzono asymetrię funkcji nerek, 47,6% było w podgrupie A i 52,3% w podgrupie B.

- Blizny korowe stwierdzono u 32 spośród 41 (78%) pacjentów u których wykonano scyntyografię statyczną za pomocą znacznika Tc99-DMSA. Obustronne zmiany stwierdzono u 16/41 (39%) badanych, zmiany w istniejącej pojedynczej nerce u 4 (9,7%) oraz jednostronne zmiany u 12 (29,5%). Spośród pacjentów, u których stwierdzono blizny korowe 40,6% było w podgrupie A i 59,4% w podgrupie B.

Podsumowanie danych przedstawiono w Tabeli X.

#### e. Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze rozpoznano u 37 na 110 badanych chorych (33,6%). Spośród tej grupy pacjentów 26 (70,3%) poruszało się na wózku, a 11 (29,7%) poruszało się samodzielnie. Różnica pomiędzy występowaniem nadciśnienia u pacjentów w obydwu podgrupach była znamienna statystycznie ( $p = 0,023$ ) (Rys.10.). Nadciśnienie tętnicze stwierdzono u 27/92 osób (29,3%) z  $eGFR > 90,0 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  oraz u 10/10 chorych z  $eGFR < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ .

Rys. 10. Występowanie nadciśnienia tętniczego w dwóch podgrupach: dzieci na wózku inwalidzkim i dzieci chodzących

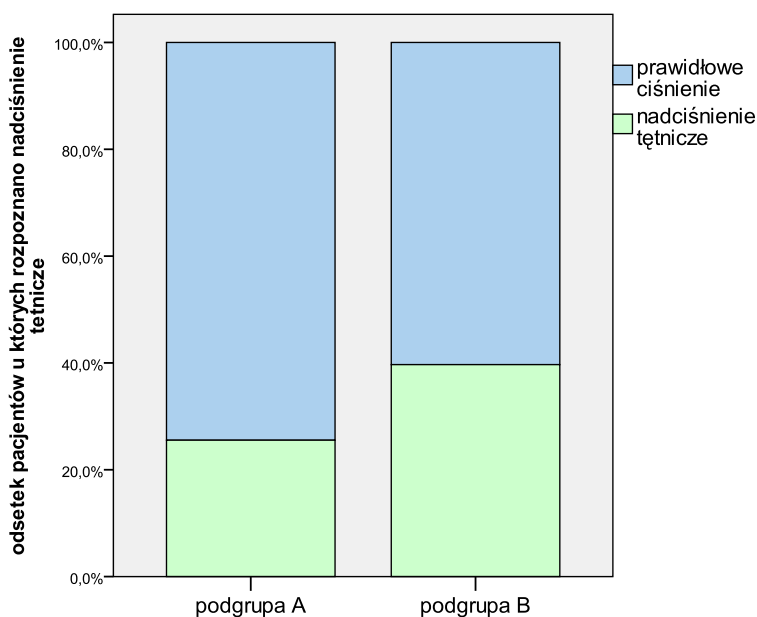


Tabela X. Wskaźniki uszkodzenia nerek u pacjentów po przepuklinie oponowo-rdzeniowej

Wskaźniki	Cała grupa	Podgrupa A	Podgrupa B	Istotność p
Białkomocz	11/115	4/48	7/67	
Albuminuria >20 mg/l	47/97	16/40	31/57	0,293
ACR >30 mg/g	55/94	15//38	40/56	<b>0,007</b>
Beta <sub>2</sub> mikroglobulina w porcji moczu >0,32 mg/l	18/97	7/41	11/56	0,749
BCR>0,04 g/mol	36/96	9/41	27/55	<b>0,007</b>
Cechy blizn w badaniu z użyciem Tc99- DMSA	32/42	13/17	19/25	0,972
Cech blizn w obu nerkach w badaniu z użyciem Tc99- DMSA	21/42	7/17	14/25	0,351
Asymetria funkcji nerek w badaniu z użyciem Tc99-EC	21/52	10/23	11/29	0,935
Badanie usg: zatarcie zróżnicowania korowo-rdzeniowego	21/106	7/45	14/60	0,290
Badanie usg: podwyższenie echogeniczności kory nerek	12/106	4/45	8/60	0,439
Nadciśnienie tętnicze	37/110	11/47	26/63	<b>0,087</b>

#### f. Przewlekła Choroba Nerek

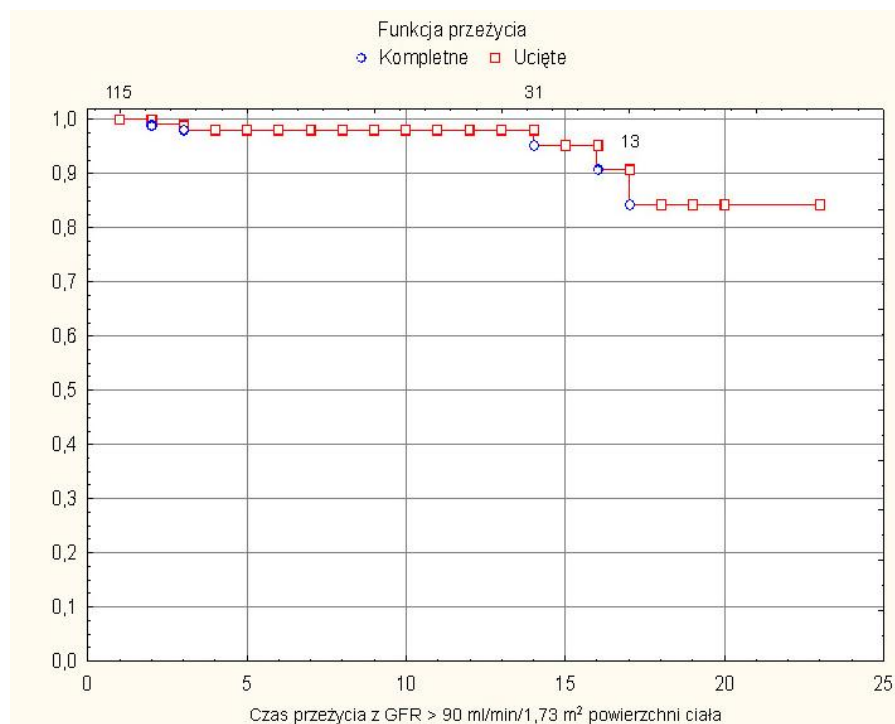
Przewlekłą Chorobę Nerek rozpoznano u 43,5% (50/115) chorych grupy badanej. U większości chorych (40/115) stwierdzono pierwszy stopień nasilenia PChN według klasyfikacji NFK/DOQI, u 8 drugi lub trzeci stopień PChN oraz u pojedynczych pacjentów schyłkową niewydolność nerek (Tabela XI.). Sześcioro pacjentów z obniżoną filtracją kłębuszkową należało do podgrupy B. Spośród pacjentów z rozpoznaną Przewlekłą Chorobą Nerek w stopniu I 30/40 należało do podgrupy B.

Tabela XI. Zaawansowanie przewlekłej choroby nerek wśród pacjentów po przepuklinie oponoworodzeniowej. (eGFR szacowane ze wzoru Schwartz)

	PChN 0	PChN 1	PChN 2	PChN 3	PChN 4	PChN 5	Po TX nerki
Cała Grupa	65/115 (56,5%)	40/115 (34,8%)	4/115 (3,5%)	4/115 (3,5%)	0	1/115 (0,8%)	1/115 (0,8%)
Podgrupa A	34	10	1	2	0	1	0
Podgrupa B	31	30	3	2	0	0	1

Czas do wystąpienia obniżonej  $< 90\text{ml/min/1.73m}^2$  filtracji kłębuszkowej dla wszystkich badanych dzieci z pęcherzem neurogennym przedstawiono przy pomocy krzywej Kaplana –Meyera (Rys.11.). W wieku 5 lat u 2 % dzieci stwierdzano obniżoną filtrację kłębuszkową, po 15 latach odsetek ten wzrasta do 5%. Pośród 18-letnich pacjentów 16% miało obniżoną filtrację kłębuszkową.

Rys. 11. Czas do wystąpienia obniżonej filtracji kłębuszkowej poniżej  $90\text{ ml/min/1,73m}^2$  powierzchni ciała w grupie pacjentów z pęcherzem neurogennym po przepuklinie oponoworodzeniowej.

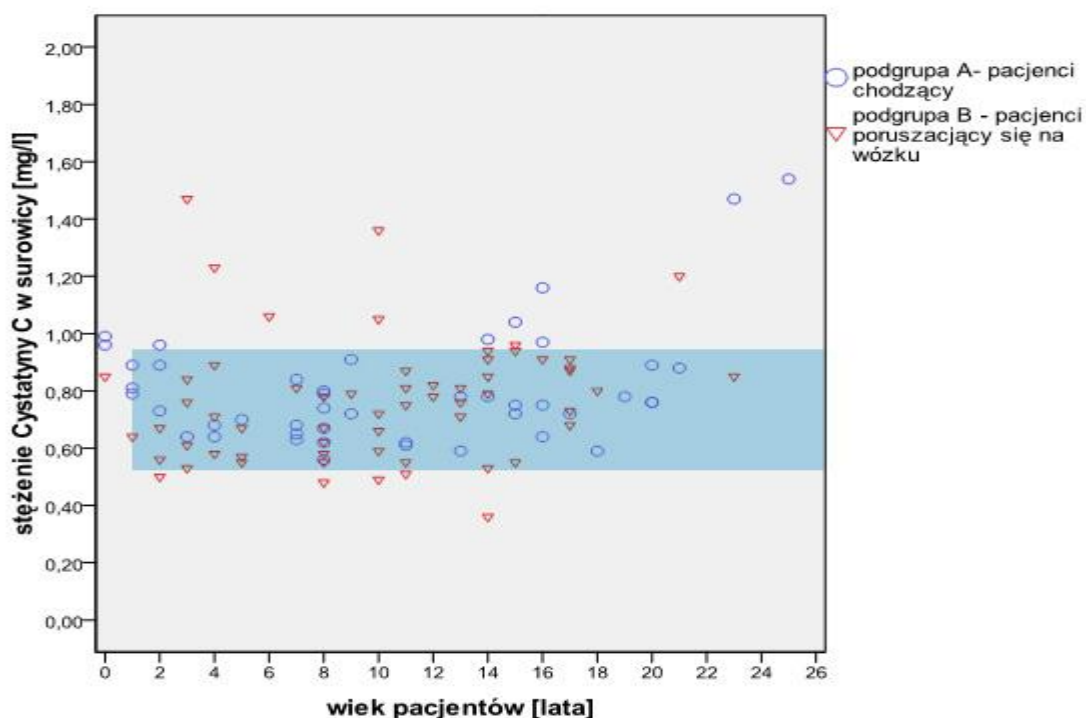


## 2. Znaczenie diagnostyczne cystatyny C w monitorowaniu upośledzonej funkcji nerek u pacjentów po przepuklinie oponowo-rdzeniowej

### A. Wartość diagnostyczna oznaczeń cystatyny C w surowicy

Badanie wykonano u 111 pacjentów. Średnie stężenie cystatyny C w surowicy wynosiło: 0,88 (odchylenie standardowe: 0,61mg/l, mediana: 0,78mg/l). Wartość minimalna wyniosła: 0,36 mg/l, a wartość maksymalna :6,02 mg/l. Średnie stężenia cystatyny C u dziewcząt wynosiło  $0,88 \pm 0,73$  mg/l a u chłopców  $0,88 \pm 0,36$  mg/l. Różnica nie jest znamieną statystycznie ( $p=0,261$ ). Rozkład stężeń cystatyny C w surowicy w zależności od wieku pacjenta z zaznaczeniem wartości prawidłowych przedstawia Rys. 12.

Rys.12. Rozkład wartości cystatyny C w surowicy pacjentów w zależności od wieku (obszar zacieniowany oznacza zakres wartości prawidłowych dla cystatyny C)



Średnia wielkość filtracji kłębuszkowej szacowanej ze wzoru Fillera na podstawie stężenia cystatyny C wynosiła  $125,3$  ml/min/ $1,73m^2$  (odchylenie standardowe:  $40,99$  ml/min/ $1,73m^2$ , mediana:  $121$ ml/min/ $1,73m^2$ , zakres od  $12,20$  –  $285,9$  ml/min/ $1,73m^2$ )

a. Wpływ wielkości masy mięśniowej na stężenie cystatyny C oraz kreatyniny w surowicy chorych z pęcherzem neurogennym.

W podgrupie A średnie stężenie cystatyny C wynosiło:  $0,92\text{mg/l} \pm 0,79\text{ mg/l}$  (mediana:  $0,76\text{mg/l}$ ), zaś w podgrupie B:  $0,87\text{mg/l} \pm 0,44\text{ mg/l}$  (mediana:  $0,78\text{mg/l}$ ). Nie stwierdza się znamiennej statystycznie różnicy w wartościach stężenia cystatyny C w surowicy pomiędzy podgrupami różniącymi się masą mięśniową ( $p=0,529$ ).

W podgrupie A średnie stężenie kreatyniny było wyższe ( $0,83 \pm 1,39\text{ mg/dl}$ , mediana:  $0,52\text{ mg/dl}$ ) w stosunku do podgrupy B ( $0,51 \pm 0,21\text{mg/dl}$ , mediana:  $0,44\text{mg/dl}$ ). Różnica ta jest istotna statystycznie ( $p=0,003$ ).

W podgrupie A (pacjenci z prawidłową masą mięśniową) średnia wartość eGFR wyliczona na podstawie wyników stężeń cystatyny C w surowicy wynosiła:  $120,9 \pm 31,39\text{ ml/min/1,73m}^2$  (mediana:  $124,1\text{ ml/min/1,73m}^2$ ) zaś w podgrupie B (pacjenci z obniżoną masą mięśniową) –  $128,6 \pm 46,79\text{ ml/min/1,73m}^2$  (mediana:  $121,7\text{ ml/min/1,73m}^2$ ). Różnica pomiędzy podgrupami A i B nie jest znamienna statystycznie ( $p=0,510$ ).

Wielkości stężenia cystatyny C oraz filtracji kłębuszkowej wyliczonej na podstawie wzoru Fillera nie różniły się w sposób istotny statystycznie dla podgrup chorych z obniżoną i prawidłową masą mięśniową. Zarówno wartości stężenia kreatyniny w surowicy jak i filtracji kłębuszkowa wyliczonej na podstawie wzoru Schwartz różniły się znamienne w obu podgrupach pacjentów ( $p=0,003$  dla kreatyniny i  $p=0,0009$  dla e GFR)

Tabela XII.

b. Wpływ stosowanego wskaźnika funkcji nerek na rozpoznanie PChN

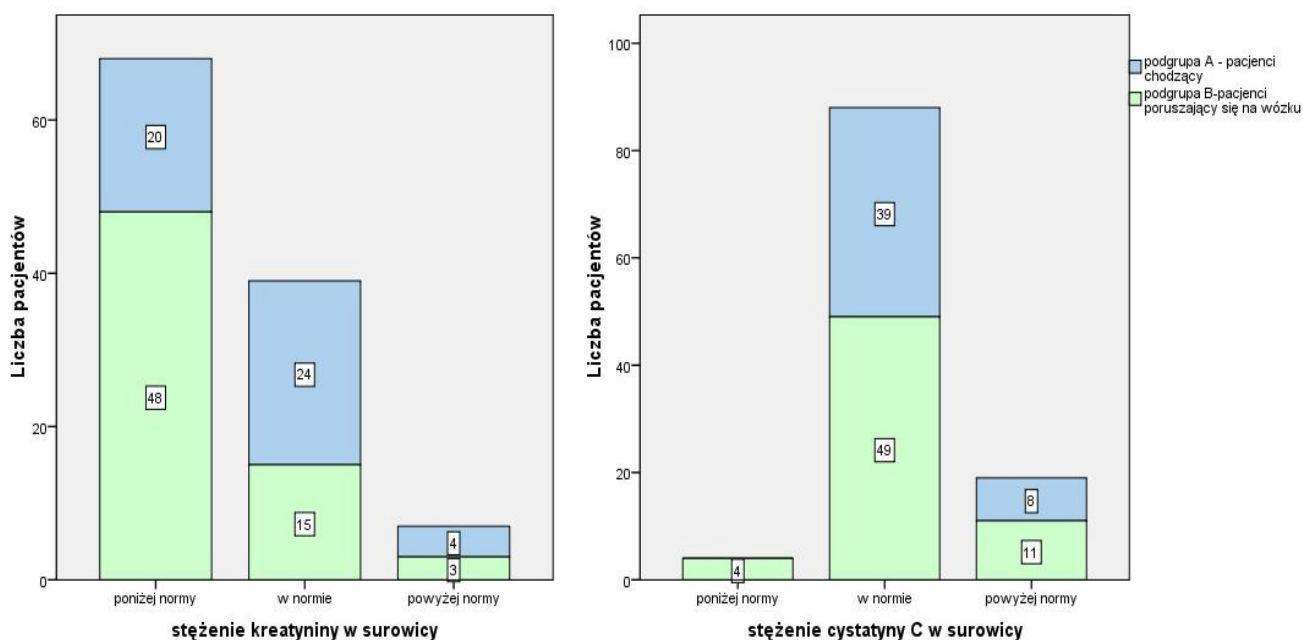
W badanej grupie 4 pacjentów miało obniżone stężenie cystatyny C w surowicy, 88 chorych miało wartość prawidłową a 19 pacjentów – podwyższoną. Spośród chorych, u których stężenie cystatyny C w surowicy przekraczało wartość  $0,95\text{mg/l}$ , czworo dzieci było w wieku niemowlęcym.

U siedmiorga pacjentów stężenie kreatyniny w surowicy przekraczało normy dla wieku, podczas gdy u większości pacjentów ( $68/114$ ) stężenie kreatyniny w surowicy było poniżej normy. Wśród chorych z obniżonym stężeniem kreatyniny w surowicy poniżej normy większość stanowią pacjenci poruszający się na wózku ( $70,6\%$ ) z podgrupy B. Różnica w proporcji chorych z zaniżoną wartością kreatyniny w obydwu podgrupach jest znamienna statystycznie ( $p=0,001$ ). Rysunek 13.

Tabela XII. Wpływ obniżonej masy mięśniowej na oznaczenia funkcji nerek na podstawie cystatyny C oraz kreatyniny

	Cała grupa	Pacjenci na wózku	Pacjenci chodzący	Istotność p
Średnia wartość GFR wyliczona met. Fillera [ml/min/1,73m <sup>2</sup> ]	125,3 ±40,99	128,6 ± 46,79	120,9 ± 31,39	0,510
Średnia wartość GFR wyliczona met. Schwartz [ml/min/1,73m <sup>2</sup> ]	<b>130,9 ± 39,7</b>	<b>141,5 ± 42,58</b>	<b>116,4 ± 30,15</b>	<b>p=0,0009</b>
Stężenie Cystatyny C w surowicy [mg/l]	0,88 ±0,61	0,86 ± 0,44	0,91 ± 0,78	0,529
Stężenie kreatyniny w surowicy [mg/dl]	<b>0,64 ±0,919</b>	<b>0,51 ± 0,21</b>	<b>0,83 ± 1,39</b>	<b>p= 0,003</b>

Rys. 13. Stężenie kreatyniny i cystatyny C w surowicy w odniesieniu do norm wiekowych wśród pacjentów z pęcherzem neurogennym po przepuklinie oponowo-rdzeniowej



Spośród uzyskanych wyników 79,3% wartości cystatyny C mieściło się w granicach normy wiekowej, podczas gdy wśród wyników stężenia kreatyniny jedynie 34,2% było w granicach normy. U 17,1% chorych rozpoznano nieprawidłową funkcję nerek na podstawie oznaczenia cystatyny C, w porównaniu do 6,1 % chorych na podstawie

kreatyniny. Znaczny odsetek wartości kreatyniny (59,6%) było zaniżonych w stosunku do norm wiekowych. Różnice te są znamienne statystycznie ( $p < 0,0001$ ) (Tabela XIII).

Tabela XIII Porównanie wyników oceny funkcji nerek u dzieci po przepuklinie oponowo-rdzeniowej na podstawie stężenia cystatyny C oraz kreatyniny w surowicy

	Stężenie cystatyny C w surowicy	Stężenie kreatyniny w surowicy
poniżej normy wiekowej	4/111 (3,6%)	68/114 (59,1%)
w normie	88/111 (79,3%)	39/114 (33,9%)
powyżej normy wiekowej	19/111 (17,1%)	7/114 (6,1%)

Nieprawidłową funkcję nerek na podstawie wyliczeń metodą Fillera rozpoznano u 15/111(13,5%) chorych w porównaniu z 10/114 (8,8%) chorymi u których stosowano metodę Schwartz

c. Porównanie dwóch metod szacowania filtracji kłębuszkowej ze złotym standardem w postaci oznaczeń iohexolu

Badania porównujące obie metody oceny funkcji nerek z użyciem złotego standardu wykonano u 38 pacjentów. Średnia wartość filtracji kłębuszkowej wyznaczonej za pomocą iohexolu wynosiła: 112,28 ml/min/1,73m<sup>2</sup> podczas gdy średnia wartość eGFR wyliczona za pomocą cystatyny C dla tej grupy pacjentów wynosiła: 129,62 ml/min/1,73m<sup>2</sup> a średnia wartość eGFR wyliczona za pomocą kreatyniny wynosiła: 139,9 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Różnice między poszczególnymi pomiarami były istotne statystycznie. (Tabela XIV.)

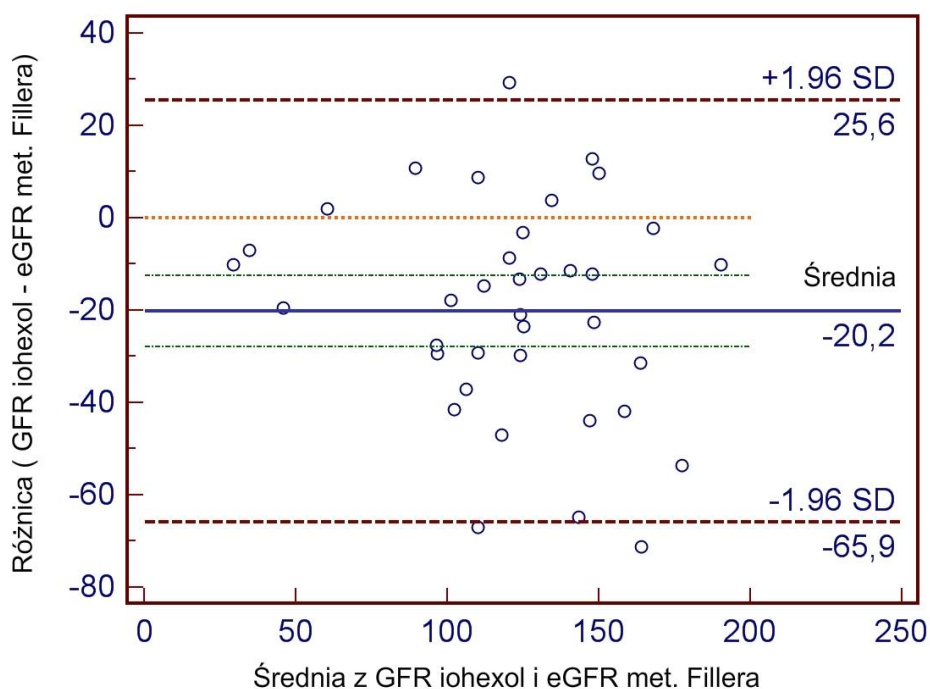
Różnica pomiędzy wartościami eGFR w podgrupach A i B (różniących się wielkością masy mięśniowej) nie była znamienne statystycznie dla wartości uzyskanych z cystatyny C ( $p=0,589$ ) i iohexolu ( $p=0,636$ ). Różnica pomiędzy średnimi wartościami eGFR wyliczonymi metodą Schwartz u chorych z podgrupy A i B jest znamienne statystycznie ( $p=0,017$ )(Tabela XIV.).

Tabela XVI Porównanie średnich filtracji kłębuszkowych wyliczonych różnymi metodami w podgrupach A i B oraz dla całej grupy

	Cała grupa	Podgrupa A	Podgrupa B	p
Filtracja kłębuszkowa oznaczona za pomocą iohexolu	112,28 ±36,12	112,78±38,56	110,89±30,91	0,636
eGFR wyliczone met. Fillera	129,62 ±42,036	132,15 ±44,28	123,40±37,12	0,589
p	0,000	0,007	0,001	
Filtracja kłębuszkowa oznaczona za pomocą iohexolu	112,28 ±36,12	112,78±38,56	110,89±30,91	0,636
eGFR wyliczone met. Schwartza	139,98±36,9	118,2±31,27	149,28±35,62	0,017
p	0,000	0,028	0,000	

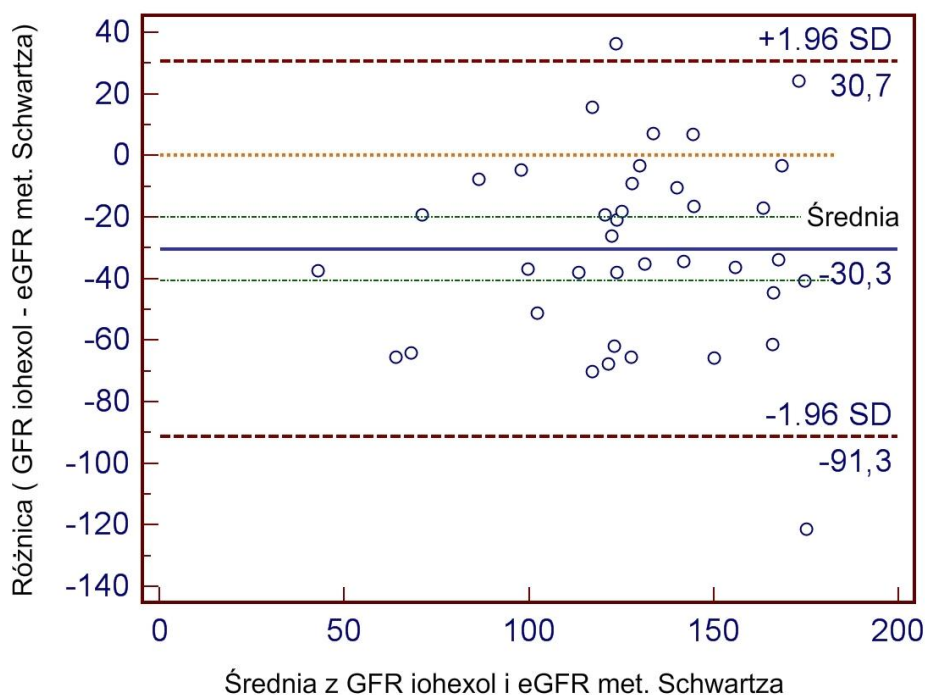
Przeprowadzono porównanie dwóch metod pomiaru funkcji nerek metodą Blanda – Altmana. Rysunki 14. i Rys. 15. przedstawiają rozbieżności w uzyskanych wynikach szacowania filtracji kłębuszkowej dwiema metodami.

Rys 14. Wykres Blanda – Altmana porównujący wyniki szacowania funkcji nerek metoda Fillera ze złotym standardem – klirensiem iohexolu





Rys 15. Wykres Blanda – Altmana porównujący wyniki szacowania funkcji nerek metodą Schwartza ze złotym standardem – klirensem iohexolu

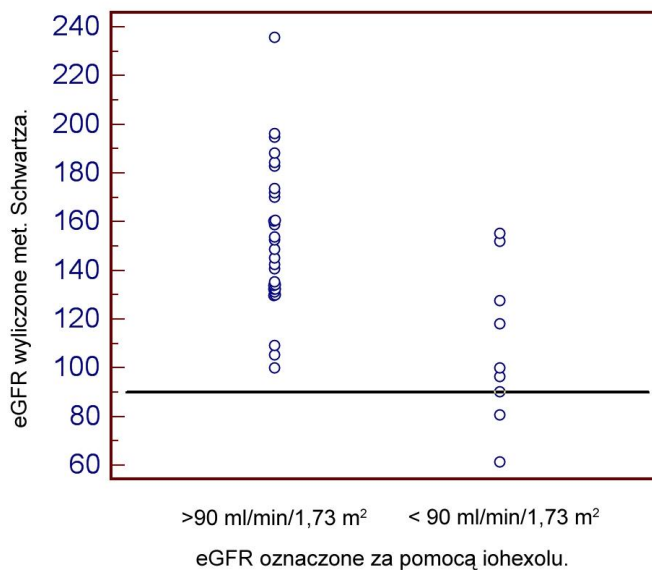


d. Czułość oraz swoistość obydwu markerów w szacowaniu filtracji kłębuszkowej w stosunku do metody referencyjnej - klirensu iohexolu

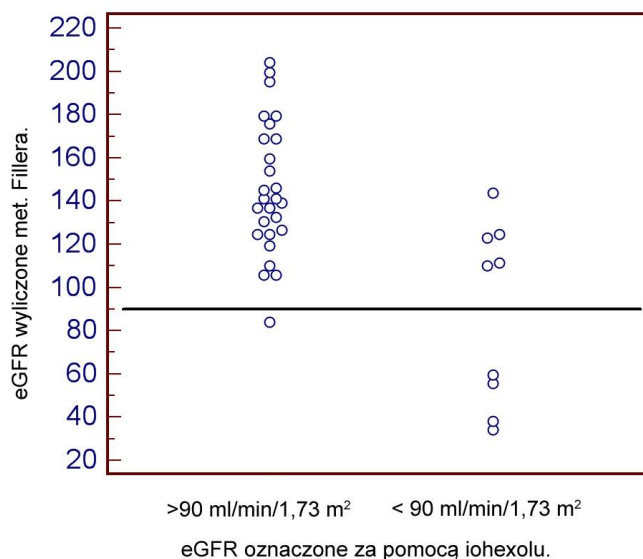
Przeanalizowano też związek pomiędzy czułością i swoistością dwóch metod oceny funkcji nerek: eGFR szacowanego metodą Schwartza i eGFR szacowanego met. Fillera.

Porównano czułość i specyficzność obu metod. Dla metody Fillera przy wartości odcięcia 90 ml/min/1,73m<sup>2</sup> czułość wynosi 44,4% a specyficzność 96, 5%, zaś dla metody Schwartza przy tym samym punkcie odcięcia: czułość wynosi 22,2%, a specyficzność 100,0%. Wyniki te obrazuje diagram punktowy na rysunkach 16. i 17. Poprzączną linią ciągłą oznaczono próg poniżej którego rozpoznaje się Przewlekłą Chorobę Nerek w stadium drugim lub wyższym. Pacjentów podzielono na grupę z prawidłową filtracją kłębuszkową i obniżoną filtracją kłębuszkową.

Rys. 16. Porównanie czułości i specyficzności eGFR wyliczonego met. Schwartza



Rys. 17. Porównanie czułości i specyficzności eGFR wyliczonego met. Fillera



### B. Wartość diagnostyczna oznaczeń cystatyny C w moczu

Stężenie cystatyny C w pojedynczej porcji moczu zmierzono u 104 pacjentów. Spośród nich – u 7,7% (8/104) stwierdzono podwyższone stężenie cystatyny C (powyżej 0,18mg/l). Średnie stężenie cystatyny C w moczu w badanej grupie wynosiło 0,209±0,886 mg/l (mediana: 0,068mg/l). Podwyższone stężenie cystatyny C w porcji moczu stwierdzono u 30,7% (4/13) chorych z obniżoną filtracją kłębuszkową oraz u 5,4% (4/91) z prawidłową filtracją kłębuszkową.

U 61,2% (63/103) pacjentów wartość CCR przekraczała wartość progową: 11,3 mg/mmol, zaś średnia wartość współczynnika CCR wynosiła  $144,07 \pm 943,6$  mg/mmol (mediana: 13,63mg/mmol).

Spośród 13 pacjentów z obniżoną filtracją kłębuszkową 10 (76,9%) miało podwyższoną wartość wskaźnika CCR. zaś u 58,8% (53/90) dzieci z prawidłową filtracją kłębuszkową wskaźnik CCR przekraczał normę.

a. Wpływ wielkości masy mięśniowej na poszczególne wskaźniki uszkodzenia nerek w moczu u chorych z pęcherzem neurogennym

Średnie wartości wskaźników ACR, BCR i CCR były wyższe w podgrupie B pacjentów z obniżoną masą mięśniową w stosunku do podgrupy A z prawidłową masą mięśniową. Różnica ta była znamienna statystycznie. Średnie stężenia poszczególnych białek w porcji moczu nie różniły się pomiędzy podgrupami. Tabela XV.

Tabela XV Porównanie średnich wartości stężeń białek oraz średnich wartości wskaźników ACR, BCR i CCR w dwóch podgrupach chorych: A (chodzący) i B (pacjenci z porażeniem kończyn dolnych)

	Cała grupa	Grupa A	Grupa B	Współczynnik p
Albuminuria mg/l	60,73 ± 155,2	53,9 ± 179,15	65,5 ± 137,44	0,062
<b>ACR</b> <b>mg/g</b>	<b>209,19 ± 720,93</b>	<b>194,69 ± 852</b>	<b>219 ± 624,4</b>	<b>0,001</b>
Beta2- mikroglobulina mg/l	1,05 ± 4,09	1,02 ± 4,27	1,06 ± 4,00	0,322
<b>BCR</b> <b>g/mol</b>	<b>0,8153 ± 4,675</b>	<b>0,43 ± 2,21</b>	<b>1,09 ± 5,880</b>	<b>0,014</b>
Cystatyna C mg/l	0,209 ± 0,886	0,24 ± 1,07	0,187 ± 0,723	0,639
<b>CCR</b> <b>mg/mmol</b>	<b>144,07 ± 943,6</b>	<b>100,7 ± 569,07</b>	<b>176,3 ± 1150,4</b>	<b>0,017</b>

b. Częstość występowania poszczególnych wskaźników uszkodzenia nerek w moczu u chorych z pęcherzem neurogennym

Spośród wszystkich ocenianych w porcji moczu markerów uszkodzenia nerek w badanej grupie chorych najrzadziej rozpoznawano białkomocz. Nie obserwowano przy tym różnic pomiędzy podgrupami A i B. Podwyższone stężenie w porcji moczu poszczególnych białek (albumin, beta<sub>2</sub>mikroglobuliny, cystatyny C) było podobne w obu podgrupach. Najczęściej stwierdzano podwyższone stężenia albumin w porcji moczu – u 47/97 pacjentów. (Tabela XVI.)

Podwyższone wartości wskaźników ACR, BCR i CCR znamienne częściej występowało w podgrupie B (z obniżoną masą mięśniową). Najczęściej stwierdzano podwyższoną wartość wskaźnika CCR – u 63/103 chorych. (Tabela XVI.)

Tabela XVI. Występowanie nieprawidłowych wartości wskaźników uszkodzenia nerek w porcji moczu u dzieci po przepuklinie oponowo-rdzeniowej

Wskaźniki	Cała grupa	Podgrupa A	Podgrupa B	Istotność p
Białkomocz	11/115	4/48	7/67	0,132
Albuminuria >20 mg/l	47/97	16/40	31/57	0,293
ACR >30 mg/g	55/94	15//38	40/56	<b>0,007</b>
Beta <sub>2</sub> mikroglobulina w porcji moczu >0,32 mg/l	18/97	7/41	11/56	0,749
BCR>0,04 g/mol	36/96	9/41	27/55	<b>0,007</b>
Cystatyna C w porcji moczu >0,18 mg/l	8/104	2/45	6/59	0,157
CCR>11,3 mg/mmol	63/103	22/44	41/59	<b>0,017</b>

c. Wpływ stopnia uszkodzenia nerek na frakcyjne wydalanie cystatyny C (FE Cys C) i wskaźnik cewkowej reabsorpcji cystatyny C (TR CysC).

Średnia wartość EF Cys C wyniosła  $0,90824 \pm 6,01\%$  (mediana: 0,07647%). Wartość maksymalna: 53,9 %, wartość minimalna: 0,02%. Średnia wartość TR Cys C wyniosła  $99,09175 \pm 6,01\%$  (mediana: 99,9235%). Wartość maksymalna: 99,98 %, wartość minimalna: 44,1%. Rozkład wyników frakcyjnego wydalania oraz wskaźnika cewkowej reabsorpcji cystatyny C w zależności od stopnia zaawansowania Przewlekłej Choroby Nerek przedstawia Tabela XVII. Wskaźnik cewkowej reabsorpcji cystatyny C był obniżony i frakcyjne wydalanie cystatyny C podwyższone u chorych z PChN > 3 (GFR < 60ml/min/1.73m<sup>2</sup>). Wartości FE CysC i TR CysC różniły się pomiędzy grupami pacjentów z prawidłową i obniżoną (<90 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) jednak różnica nie była znamienna statystycznie (p=0,08). Średnie wartości frakcyjnego wydalania i cewkowej reabsorpcji cystatyny C w grupie pacjentów z filtracją kłębuszkową powyżej 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> i poniżej tej wartości były różne i różnica ta była znamienna statystycznie (p=0,01).

Tabela XVII. Porównanie frakcyjnego wydalania cystatyny C i wskaźnika cewkowej reabsorpcji cystatyny C w zależności od stopnia zaawansowania przewlekłej choroby nerek

	PChN 0	PChN 1	PChN 2	PChN 3	PChN 5	Wskaźnik istotności p
FE (mediana)	0,0912 ± 0,0684 (0,07429)	0,1244 ±0,1372 (0,0718)	0,1036 ±0,1034 (0,0735)	3,955 ±9,5225 (0,2221)	55,9066	0,090
TR (mediana)	99,908 ± 0,0684 (99,9257)	99,8755 ±0,1372 (99,9281)	99,896 ±0,1034 (99,926)	96,0448 ±9,5225 (99,7778)	44,0933	0,090

### 3. Czynniki związane z występowaniem uszkodzenia nerek u pacjentów z pęcherzem neurogennym po przepuklinie oponowo –rdzeniowej

#### A. Wybrane elementy badania podmiotowego i przedmiotowego

##### a. Wywiad :

Ponad 85 % (42/49) pacjentów z cechami uszkodzenia nerek przeszło w 1 roku życia infekcję dróg moczowych ( $p=0,000$ ). U większość pacjentów, którzy nie przebyli infekcji dróg moczowych w pierwszym roku życia (23/30) nie obserwowano uszkodzenia nerek. 75% dzieci, u których wykonano zabiegi operacyjne na drogach moczowych prezentowało cechy uszkodzenia nerek ( $p=0,008$ ). Podsumowanie danych uzyskanych z wywiadu przedstawiono w Tabeli XVIII.

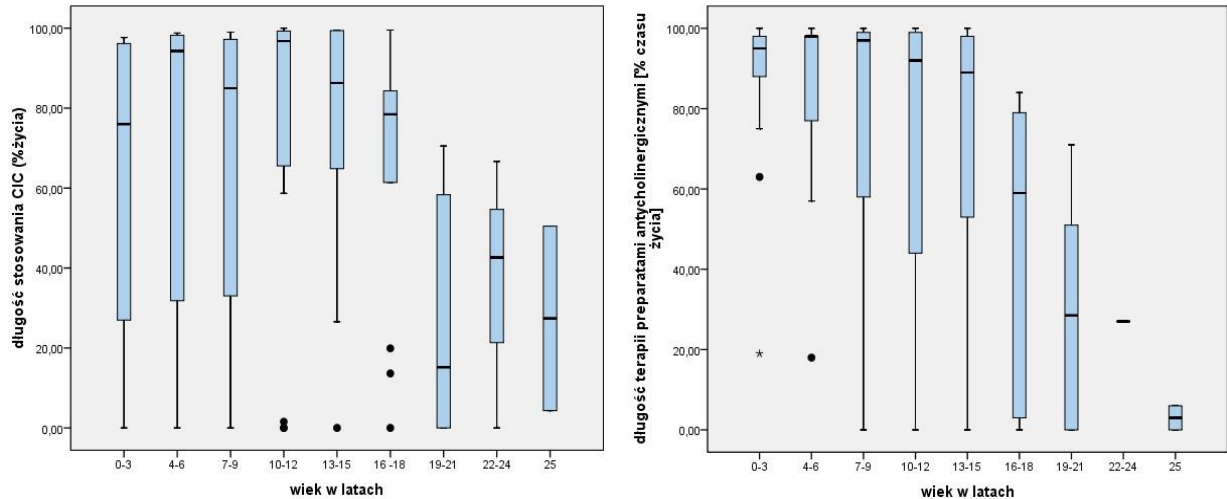
Tabela XVIII. Czynniki ryzyka uszkodzenia nerek u pacjentów po przepuklinie oponowo-rdzeniowej –dane z wywiadu

Dane	Liczba pacjentów z PChN O	Liczba pacjentów z PChN $\geq 1$	Wartość p
Infekcje dróg moczowych w 1 roku życia	37	42	0,574
<b>Przebieg 1 roku życia bez infekcji dróg moczowych</b>	<b>23</b>	<b>7</b>	<b>0,003</b>
Nawracające objawowe infekcje dróg moczowych	12	22	0,086
<b>Operacje dróg moczowych</b>	<b>7</b>	<b>21</b>	<b>0,008</b>
CIC 0-50% życia	19	15	0,493
CIC 50-100% życia	43	36	0,431
Oxybutynina 0-50% życia	15	12	0,564
Oxybutynina 50-100% życia	44	343	0,258

Czyste przerywane cewnikowanie pęcherza moczowego stosuje obecnie 94/115 (81,74%) a terapię preparatami antycholinergicznymi 95/115 (82,6%) osób. Średnia długość stosowania CIC w ciągu całego życia to 63,9% czasu życia, zaś średnia długość stosowania terapii preparatami antycholinergicznymi w ciągu całego życia to 70,18% czasu życia. Względny czas stosowania terapii CIC i preparatami antycholinergicznymi

obniżała się wraz z wiekiem i najniższy była wśród najstarszej grupy pacjentów. Zależności te prezentuje rysunek 18.

Rys. 18. Względny czas stosowania terapii CIC i preparatami antycholinergicznymi u pacjentów po przepuklinie oponowo-rdzeniowej



#### b. Badanie przedmiotowe

Pacjenci z mniejszymi deficytami neurologicznymi, którzy poruszali się samodzielnie rzadziej rozwijali PChN (15/48) niż dzieci na wózkach inwalidzkich (37/67). (Tabela XIX.)

Tabela XIX. Czynniki ryzyka uszkodzenia nerek u pacjentów po przepuklinie oponowo-rdzeniowej – dane z badania przedmiotowego

Czynnik	Liczba pacjentów z PChN =0	Liczba pacjentów z PChN ≥1	Wartość p
Porażenie kończyn dolnych (pacjenci poruszający się na wózku)	30	37	0,392
<b>Pacjenci chodzący</b>	<b>33</b>	<b>15</b>	<b>0,009</b>
Rozszczep kręgosłupa powyżej odcinka krzyżowego	38	31	0,399
Rozszczep kręgosłupa poniżej odcinka krzyżowego	1	5	0,102

B. Wybrane parametry badań dodatkowych:a. Cystouretrografia mikcyjna

Badanie wykonano u 111 pacjentów. Obustronny odpływ pęcherzowo-moczowodowy stwierdzono u 15 (13,5%) pacjentów, a jednostronny u 14. U 3 pacjentów obserwowano odpływ do pojedynczej nerki oraz u jednego chorego odpływ do nerki przeszczepionej. U pacjentów z PChN częściej obserwowano występowanie OPM, szczególnie odpływu obustronnego. Tabela XX.

Tabela XX. Występowanie cech OPM wśród dzieci z pęcherzem neurogennym po przepuklinie oponoworzeniowej w podgrupach: z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek i bez cech uszkodzenia nerek

Odchylenia w badaniu CUM	Liczba pacjentów z PChN=0	Liczba pacjentów z PChN ≥1	Wartość p
Cechy OPM	9	25	<b>0,006</b>
Bez cech OPM	52	25	<b>0,002</b>
Wartość p	0,000	1,000	
Cechy obustronnego OPM	4	14	<b>0,018</b>
Bez cech obustronnego OPM	57	36	<b>0,029</b>
Wartość p	<b>0,000</b>	<b>0,002</b>	

W 1 roku życia odpływ pęcherzowo-moczowodowy (OPM) był stwierdzony u 26,4% (19/72) dzieci; u 10 był to odpływ obustronny a u 9 jednostronny. W trzecim roku życia u 51,4% (18/35) badanych dzieci stwierdzono cechy odpływu pęcherzowo-moczowodowego, w tym u 7 był on obustronny. Dzieci bez cech OPM w pierwszym roku życia lub w latach późniejszych rzadziej rozwijały Przewlekłą Chorobę Nerek. Tabela XXI



Tabela XXI. Występowanie cech OPM w pierwszych latach życia wśród dzieci z pęcherzem neurogennym w podgrupach: z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek i bez cech uszkodzenia nerek

Odchylenia w badaniu CUM w kolejnych latach życia	Liczba pacjentów z PChN=0	Liczba pacjentów z PChN ≥1	Wartość p
Cechy OPM w 1 roku życia	8	11	0,491
<b>Bez cech OPM w 1 roku życia</b>	<b>34</b>	<b>19</b>	<b>0,039</b>
Wartość p	<b>0,000</b>	0,144	
Cechy OPM w wywiadzie	25	<b>38</b>	<b>0,101</b>
Bez cech OPM w wywiadzie	36	<b>14</b>	<b>0,002</b>
Wartość p	0,159	<b>0,001</b>	

b. Badanie urodynamiczne

Badanie wykonano u 109 pacjentów. Spośród przebadanych u 43 osób (37,4%) det LPP przekraczało wartość 40 cm H<sub>2</sub>O. U 30,27% (33/109) pacjentów pojemność pęcherza była niższa niż 0,65 EBC, u 52,6% (46/93) obserwowano cechy niestabilności mięśnia wypieracza, a u 72,5% (66/91) obserwowano obniżoną podatność ściany pęcherza poniżej 10 ml/cm H<sub>2</sub>O. Zgodnie z klasyfikacją ICS z 1999 roku zmiany obserwowane w cystometrii kwalifikowały do jednego z 4 typów pęcherza neurogennego. Obserwowano przewagę typu 2 neurogennej dysfunkcji pęcherza (38,5%). Tabela XXII

Tabela XXII. Rodzaje typów pęcherza neurogennego wśród przebadanych pacjentów po przepuklinie oponowo-rdzeniowej

TYP PĘCZERZA	Liczba pacjentów	%
Typ 1. niekurczliwy wypieracz i nadaktywny zwieracz	23	21,1
Typ 2. niekurczliwy wypieracz i niekurczliwy zwieracz	42	38,5
Typ 3 nadaktywny wypieracz i nadaktywny zwieracz	24	22,0
Typ 4. nadaktywny wypieracz i niekurczliwy zwieracz	20	18,4

U chorych, u których nie stwierdzono cech PChN, częściej obserwowano detLPP < 40mmHg i stabilny wypieracz. Najczęściej rozpoznawano w tej grupie typ drugi pęcherza neurogenego (z wiotkim wypieraczem i niekurczliwym zwieraczem) Tabela XXIV.

Badania urodynamiczne wykonane w pierwszym roku życia wykazały, że u 29/45 (64,4%) badanych det LPP przekraczał dopuszczalną wartość 40cm H<sub>2</sub>O. W drugim i trzecim roku życia odsetek chorych z wysokim det LPP zmniejszył się do 55,3% i 46,1%. Niskie detLPP wypieracza w pierwszych trzech latach życia występowało częściej u chorych, którzy nie rozwinęli PChN. Tabela XXIII.

Tabela XXIII. Występowanie podwyższonego ciśnienia mięśnia wypieracza w badaniu urodynamicznym wykonanym w pierwszych 3 latach życia u pacjentów po przepuklinie oponowo-rdzeniowej

	Liczba pacjentów z PChN=0	Liczba pacjentów z PChN ≥1	Wartość p
Det LPP >40 w 1 roku życia	18	<b>11</b>	0,194
<b>Det LPP &lt;40 w 1 roku życia</b>	<b>13</b>	<b>3</b>	<b>0,012</b>
Wartość p	0,369	<b>0,033</b>	
Det LPP >40 w 2 roku życia	13	8	0,275
Det LPP <40 w 2 roku życia	12	5	<b>0,090</b>
Wartość p	0,841	0,405	
Det LPP >40 w 3 roku życia	11	13	0,683
Det LPP <40 w 3 roku życia	19	9	<b>0,059</b>
Wartość p	0,144	0,394	

Tabela XXIV. Wybrane odchylenia w badaniu urodynamicznym wśród pacjentów z pęcherzem neurogennym po przepuklinie oponowo-rdzeniowej.

	Liczba pacjentów z PChN=0	Liczba pacjentów z PChN ≥1	Wartość p
Det LPP>40	20	23	0,647
Det LPP <40	42	24	<b>0,027</b>
Wartość p	<b>0,005</b>	0,884	
Typ 1 pęcherza neurogennego	14	9	0,297
<b>Typ 2 pęcherza neurogennego</b>	<b>28</b>	<b>14</b>	<b>0,031</b>
Typ 3 pęcherza neurogennego	9	15	0,221
Typ 4 pęcherza neurogennego	11	9	0,655
Wartość p	<b>0,003</b>	0,455	
Cechy niestabilności mięśnia wypieracza	24	23	0,884
<b>Bez cech niestabilności mięśnia wypieracza</b>	<b>30</b>	<b>16</b>	<b>0,039</b>
Wartość p	0,414	0,262	
Obniżona pojemność pęcherza moczowego <0,65 EBC	44	32	0,169
Prawidłowa pojemność pęcherza moczowego	21	15	0,602
<b>Wartość p</b>	<b>0,001</b>	<b>0,013</b>	
Obniżona podatność ściany pęcherza <10 ml/cm H <sub>2</sub> O	37	29	0,325
Prawidłowa podatność ściany pęcherza moczowego	15	10	0,317
<b>Wartość p</b>	<b>0,002</b>	<b>0,002</b>	

C. Czynniki ryzyka uszkodzenia nerek u pacjentów z pęcherzem neurogennym po przepuklinie oponowo-rdzeniowej

Przy pomocy modelu regresji logistycznej wyodrębniono następujące czynniki ryzyka uszkodzenia nerek u chorych po przepuklinie oponowo rdzeniowej: zabiegi na drogach moczowych, nadciśnienie tętnicze, nawrotowe zakażenia dróg moczowych, zakażenia układu moczowego w pierwszym roku życia, obecność OPM w pierwszym i drugim roku życia oraz niedowład kończyn dolnych (Tabela XXV.)

Tabela XXV. Czynniki ryzyka uszkodzenia nerek wśród pacjentów z pęcherzem neurogennym po przepuklinie oponowo-rdzeniowej

	Iloraz szans	95 % przedział ufności		Współczynnik p =
		najniższy	najwyższy	
<b>niedowład kończyn dolnych</b>	<b>2,66</b>	<b>1,20</b>	<b>5,88</b>	<b>0,02</b>
długość stosowania terapii CIC	0,99	0,98	1,01	0,80
długość leczenia preparatami antycholinergicznymi	1,01	0,99	1,02	0,30
<b>Zakażenia układu moczowego w 1 r. ż.</b>	<b>3,20</b>	<b>1,22</b>	<b>8,41</b>	<b>0,02</b>
<b>Nawracające objawowe infekcje dróg moczowych</b>	<b>3,53</b>	<b>1,51</b>	<b>8,28</b>	<b>0,004</b>
<b>Operacja dróg moczowych</b>	<b>5,00</b>	<b>1,95</b>	<b>12,84</b>	<b>0,0007</b>
Występowanie pojedynczej nerki	6,6	0,73	59,6	0,09
<b>Nadciśnienie Tętnicze</b>	<b>3,85</b>	<b>1,66</b>	<b>8,91</b>	<b>0,002</b>
<b>Cechy OPM w badaniu CUM w 1 r. ż</b>	<b>2,99</b>	<b>1,00</b>	<b>8,95</b>	<b>0,046</b>
<b>Cechy OPM w badaniu CUM w 2 r. ż.</b>	<b>3,6</b>	<b>1,00</b>	<b>12,99</b>	<b>0,044</b>
Cechy OPM w badaniu CUM w 3 r. ż	3,77	0,87	16,29	0,06
det LPP>40 cm H <sub>2</sub> O w 1 r.ż	2,53	0,43	14,75	0,29
det LPP>40 cm H <sub>2</sub> O w 2r.ż	1,40	0,34	5,85	0,63
det LPP>40 cm H <sub>2</sub> O w 3 r.ż	3,50	0,75	16,32	0,10
Cechy blizn w nerkach w badaniu z użyciem DMSA	1,95	0,84	4,55	0,11
Poziom rozszczepu kręgosłupa	1,12	0,96	1,19	0,21

**Rozdział V: PODSUMOWANIE WYNIKÓW:**

1. U 115 chorych z pęcherzem neurogennym po przepuklinie oponowo-rdzeniowej po średnio 10 latach obserwacji stwierdzono :
  - podwyższone w stosunku do normy dla płci i wieku stężenie kreatyniny w surowicy u 6,1% (7/114) chorych.
  - obniżone w odniesieniu do normy wiekowej stężenie kreatyniny w surowicy krwi u 59,6% (68/114).
  - znamiennie niższe stężenie kreatyniny w surowicy u pacjentów z podgrupy B w porównaniu z chorymi z podgrupy A (p=0,003).
  - znaczne niedobory wzrostu (średnie odchylenie od prawidłowego dla wieku wzrostu wynosiło SD: -3,440567).
  - obniżoną filtrację kłębuszkową na podstawie wyliczeń przy pomocy wzoru Schwartz'a u 8,77% (10 /114) pacjentów.
  - znamiennie wyższe wartości eGFR w podgrupie pacjentów z obniżeniem masy mięśniowej w stopniu znacznym (podgrupa B) w porównaniu do wartości eGFR u pacjentów z podgrupy A (p=0,0009).
  - podwyższone stężenia albumin w porcji moczu u 48,5% oraz stężenia białek niskocząsteczkowych w porcji moczu u 18,5%.
  - nadciśnienie tętnicze u co trzeciego badanego (33,6%).
  - uszkodzenie miąższu nerek w badaniu ultrasonograficznym u 19,8% (21/106) pacjentów, a w badaniu scyntygraficznym u 21/42 (50%) przebadanych chorych.
  
2. Po średnio 10 latach obserwacji prawie połowa pacjentów po przepuklinie oponowo rdzeniowej (43,5%) prezentuje cechy Przewlekłej Choroby Nerek
  
3. Po 5 latach obserwacji 2% a po 15 latach 5% dzieci z pęcherzem neurogennym po przepuklinie oponowo-rdzeniowej prawdopodobnie będzie miało obniżoną filtrację kłębuszkową poniżej 90ml/min/1,73m<sup>2</sup>.
  
4. Oznaczenia cystatyny C w surowicy u pacjentów po przepuklinie oponowo-rdzeniowej wykazały :
  - podwyższone stężenie cystatyny C w surowicy u 12,6% (14/111) chorych.
  - prawidłowe stężenie cystatyny C w surowicy u większości badanych (79,3%).

- brak znamiennej statystycznie różnicy ( $p=0,529$ ) pomiędzy średnimi stężeniami cystatyny C w podgrupach A (0,91mg/l) i B (0,86mg/l).
  - obniżoną filtrację kłębuszkową na podstawie wyliczeń przy pomocy wzoru Fillera rozpoznano u 13,5% (15/111) pacjentów.
  - brak statystycznie znamiennej różnicy ( $p=0,510$ ) pomiędzy średnimi wartościami eGFR wyliczonymi metodą Fillera w podgrupach A (120,9 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) i B (128,6 ml/min/1,73m<sup>2</sup>).
5. Porównanie dwóch metod szacowania filtracji kłębuszkowej za złotym standardem (klirensu iohexolu) wykazało :
- zawyżoną o średnio 20 ml/min/1,73m<sup>2</sup> wartość eGFR wyliczonej metodą Fillera
  - zawyżoną o średnio 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> wartość eGFR wyliczonej metodą Schwartza
  - czułość 44,4% a swoistość 96,5% dla szacowania GFR na podstawie cystatyny C
  - czułość 22,2% a swoistość 100% dla szacowania GFR na podstawie kreatyniny
6. Oznaczenie cystatyny C w porcji moczu u chorych z pęcherzem neurogennym po przepuklinie oponowo-rdzeniowej wykazało :
- podwyższone stężenia cystatyny C w porcji moczu stwierdzano u 7,7% (8/104).
  - podwyższoną wartość wskaźnika wydalania cystatyny C z moczem (CCR) u 61,1% (63/103).
  - brak różnicy średniego stężenia cystatyny C w porcji moczu pomiędzy podgrupami A i B ( $p>0,05$ ).
  - znamiennie statystycznie wyższe wartości wskaźnika CCR w podgrupie B (z obniżoną masą mięśniową) w porównaniu z podgrupą A ( $p<0,02$ ).
  - zwiększone frakcyjne wydalanie i obniżoną cewkową reabsorpcję cystatyny C w grupie pacjentów z filtracją kłębuszkową poniżej 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> ( $p=0,01$ ).
7. Czynnikiem ryzyka uszkodzenia nerek u chorych po MMC są: porażenie kończyn dolnych, infekcje dróg moczowych w 1 roku życia, nawracające ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek, nadciśnienie tętnicze, cechy OPM w pierwszych latach życia, przebyte operacje dróg moczowych.

**Rozdział VI: DYSKUSJA***Ocena uszkodzenia nerek u pacjentów po przepuklinie oponowo-rdzeniowej*

W piśmiennictwie niewiele jest prac dotyczących oceny uszkodzenia nerek wśród pacjentów z pęcherzem neurogennym po przepuklinie oponowo-rdzeniowej. W dostępnych natomiast publikacjach różne metody oceny uszkodzenia układu moczowego utrudniają porównywanie wyników pomiędzy prezentowanymi populacjami. Autorzy starszych publikacji opisywali widoczne w badaniach obrazowych uszkodzenie układu moczowego, późniejsze prace posługiwały się stosowaną wówczas terminologią przewlekłej niewydolności nerek, a nie używaną współcześnie klasyfikacją przewlekłej choroby nerek. W pierwszych doniesieniach z lat sześćdziesiątych XX. wieku, opartych o badania radiologiczne autorzy opisywali uszkodzenie dróg moczowych u 44% chorych do 4. roku życia oraz u 90 % dziewcząt i 60 % chłopców po 10. roku życia [97, 67]. W 1984 roku w analizie przedstawionej przez Rickwooda i wsp. uszkodzenie nerek, definiowane jako obecność blizn w nerkach, prezentowało 18% dzieci w okresie przed pokwitaniem i do 30% badanych w wieku po pokwitaniowym [84]. Wśród pacjentów w 21 r.ż. nadciśnienie tętnicze rozpoznano u 23% chorych ze stwierdzonymi bliznami oraz 6% chorych bez blizn w nerkach [84]. Dekadę później Lewis i wsp. po przebadaniu 72 pacjentów po przepuklinie oponowo-rdzeniowej stwierdzili uszkodzenie miąższu nerek na podstawie badań obrazowych u 13,3% dzieci poniżej 5 roku życia i dwukrotnie więcej (27,3%) wśród pacjentów powyżej 10 roku życia [58]. W grupie pacjentów przedstawionych w 1991 r. przez Griega i wsp. po średnio 124 miesiącach obserwacji 3/148 pacjentów rozwinęła niewydolność nerek. Pacjenci ci rekrutowali się z grupy chorych, u których nie obserwowano odchyłań w wykonanych po urodzeniu badaniach obrazowych dolnych dróg moczowych [32]. W populacji przebadanej przez Silviriego w 1997 roku 8 z 55 pacjentów (14,5%) rozwinęło niewydolność nerek po 8-16 latach obserwacji, zaś w publikacji dotyczącej przekrojowego badania, przedstawionej 2 lata później przez Persuna i wsp. aż 61% pacjentów w wieku od 18 do 37 lat miało podwyższony poziom kreatyniny powyżej 1,5 mg/dl lub cechy uszkodzenia nerek w badaniach obrazowych [93, 78]. W 2000 roku Mc Donnell przeanalizował dane dotyczące 193 pacjentów urodzonych z rozszczepem kręgosłupa, którzy pozostawali pod opieką specjalistycznej kliniki dla dorosłych w latach 1990 – 1999. Spośród tych pacjentów 48% prezentowało cechy niewydolności nerek a 15% wymagało leczenia hipotensyjnego [65].

Lawrenson i wsp. w 2001 r przeanalizowali dane uzyskane z bazy danych lekarzy rodzinnych w Wielkiej Brytanii z lat 1994-1997. Wyliczyli ryzyko względne wystąpienia niewydolności nerek wśród pacjentów z wadą cewy nerwowej w wieku od 10 do 69 lat. Pacjenci z pęcherzem neurogennym spowodowanym dysrafiją mieli 8-krotnie wyższe ryzyko rozwinięcia niewydolności nerek w stosunku do całej populacji brytyjskiej w tamtym okresie [56].

W prezentowanej pracy obejmującej ocenę uszkodzenia nerek po średnio 10 latach obserwacji podwyższony poziom kreatyniny w surowicy obserwowano jedynie u siedmiorga (6,14%) chorych. Jednocześnie zaobserwowano, że u ponad połowy badanych pacjentów (59,6%) stężenie kreatyniny w surowicy było poniżej normy wiekowej. Spośród znanych czynników wpływających na wielkość stężenia kreatyniny w surowicy niezależnie od funkcji nerek wymienia się wzrost chorego oraz wielkość jego masy mięśniowej. W przedstawionej pracy wykazano, że obydwie czynniki w znaczący sposób wpływają na oznaczenia kreatyniny u chorych z przepukliną oponowo-rdzeniową. Wykazano znamienne niższe stężenia kreatyniny u pacjentów z nasilonymi deficytami neurologicznymi i rozległymi zanikami masy mięśniowej. W piśmiennictwie podaje się, że ilość sarkomerów w wyniku odnerwienia zmniejsza się nawet o 30 %, co wpływa na obniżoną produkcję kreatyniny w organizmie chorych z niedowładami[14].

Stwierdzono ponadto, że znaczna część pacjentów po przepuklinie oponowo-rdzeniowej jest niskorosła. U ponad połowy pacjentów (56,5%) wartość odchylenia od prawidłowego dla wieku wzrostu (SD) wynosiła poniżej -2,5. Chociaż niedobory wzrostu były bardziej nasilone u chorych poruszających się na wózku (średnie SD - SD  $-4,29 \pm 4,23$ ), również pacjenci chodzący cechowali się niskim wzrostem dla wieku (średnia wartość SD  $-2,24$ ). Średni wzrost chorych na wózkach inwalidzkich był o 10cm niższy od chorych chodzących. Chociaż różnica ta nie była istotna statystycznie ( $p=0,107$ ), odsetek dzieci niskorosłych w podgrupie B – dzieci poruszających się na wózku był wyższy w porównaniu z podgrupy A - pacjentów chodzących ( $p=0,0005$ ). Wyżej wymienione odchylenia były dodatkowym powodem występowania znamienne niższego stężenia kreatyniny w surowicy u chorych poruszających się na wózkach inwalidzkich.

Na istnienie zaburzeń wzrostu u chorych po przepuklinie oponowo-rdzeniowej przez zwrócił wagę Galluzi i wsp. [31]. Autorzy ci uważali, że za przyczynę niskorosłości odpowiadają zarówno deformacje kręgosłupa jak i zaburzenia pracy przysadki związane z wodogłowieciem towarzyszącym MMC. Dysfunkcja podwzgórzowo-przysadkowa prowadzi do nieprawidłowej produkcji hormonów płciowych oraz do niedoboru hormonu wzrostu i



w konsekwencji do przedwczesnego dojrzewiania i niskorosłości. Wyniki przedstawionej pracy doktorskiej potwierdzają, że w tej populacji chorych, u której istnieją zarówno duże niedobory wzrostu jak i obniżona masa mięśniowa, stężenie kreatyniny nie odzwierciedla rzetelnie funkcji nerek. Stężenie kreatyniny jest u znacznego odsetka chorych z przepukliną oponowo-rdzeniową zaniżone w stosunku do norm wiekowych.

Na podstawie wyników stężenia kreatyniny w surowicy oszacowano GFR metodą Schwartza. Średnia wartość szacowanej w ten sposób filtracji kłębuszkowej wyniosła  $130,9 \pm 39,7$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Obniżoną filtrację kłębuszkową stwierdzono u 10 /114 pacjentów (8,77%). Liczba pacjentów, u których rozpoznano nieprawidłową funkcję nerek zwiększyła się o połowę w stosunku do wyników uzyskanych na podstawie oceny stężenia kreatyniny w surowicy. Zastosowanie znormalizowanego do powierzchni ciała wzoru Schwartza zniwelowało wpływ niskorosłości, która utrudniała interpretację wyników samego stężenia kreatyniny. Niemniej wyniki przedstawionej pracy wykazały utrzymywanie się wpływu niskiej masy mięśniowej na szacowaną filtrację kłębuszkową. W podgrupie chorych, którzy charakteryzowali się niższą masą mięśniową (podgrupa B), uzyskano istotnie wyższe wartości eGFR w stosunku do chorych z prawidłową masą mięśniową (podgrupa A) ( $p=0,0009$ ). Wyniki te wyraźnie pokazują, że wyliczenia filtracji kłębuszkowej oparte o stężenie kreatyniny są zawyżone u chorych ze zmniejszoną masą mięśniową i utrudniają wczesne rozpoznanie zaburzonej funkcji nerek u tych chorych.

Współcześnie wiemy, że wczesne rozpoznanie obniżonej filtracji kłębuszkowej jest bardzo istotne ze względu na możliwość hamowania dalszej progresji przewlekłej choroby nerek. W aktualnej klasyfikacji przewlekłej choroby nerek (zgodnie z NFK DOQI) stadium I rozpoznajemy u chorych, u których występują objawy uszkodzenia nerek w postaci: białkomoczu, nadciśnienia tętniczego lub zmian w badaniach obrazowych nerek towarzyszące prawidłowej filtracji kłębuszkowej ( $GFR > 90$ ml/min/1.73m<sup>2</sup>).

W odróżnieniu od populacji dorosłych, w której dominuje nefropatia nadciśnieniowa i cukrzycowa, wśród populacji pediatrycznej przeważającą przyczyną PChN są schorzenia związane z uszkodzeniem śródmiąższu. Uważa się, że takie schorzenia powodują głównie białkomocz niskocząsteczkowy, który nie może być rozpoznany przy pomocy testów paskowych wykrywających albuminurię. W związku z tym wytyczne National Kidney foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative [39] nakazują wśród dzieci nie chorujących na cukrzycę przeprowadzać badanie screeningowe w kierunku przewlekłej choroby nerek za pomocą testów paskowych wykrywających białkomocz w pojedynczej próbce moczu. Wczesnym markerem uszkodzenia kanalików i

włóknienia tkanki śródmiąższowej jest białkomocz niskocząsteczkowy jakim jest beta 2-mikroglobulina. [105,25]. Albuminuria, uważana za wczesny wskaźnik uszkodzenia kłębuszków nerkowych ujawnia się często wcześnie, na wiele lat przed wystąpieniem obniżenia filtracji kłębuszkowej [8,47]. Uważa się ponadto, że ilorazy stężeń poszczególnych białek do stężenia kreatyniny w porcji moczu lepiej korelują z wynikami uzyskanymi z dobowej zbiórki moczu oraz lepiej oddają stopień zaawansowania uszkodzenia nerek niż wielkość ich stężeń [35,39].

W badanej populacji chorych z pęcherzem neurogennym poszukiwanie wczesnych markerów uszkodzenia miąższu nerek trzeba było ograniczyć jedynie do badań pojedynczej porcji moczu ze względu na trudności przeprowadzenia zbiórki moczu na dobową utratę białek spowodowane nietrzymaniem moczu.

W badanej grupie chorych białkomocz stwierdzono jedynie u 11/115 (9,5%) chorych, beta2mikroglobulinurię u 18,5%, natomiast albuminurię u ponad 48% przebadanych. Wynik ten jest zaskakujący ze względu na obserwowaną przewagę albuminurii nad białkomoczem niskocząsteczkowym. Uważa się, że wśród pacjentów z pęcherzem neurogennym uszkodzenia nerek następuje wtórnie do nefropatii odpływowej i zaporowej, związanych z powstawaniem blizn w miąższu nerki.

Nie opublikowano do tej pory prac analizujących wydalanie tych białek wśród pacjentów z pęcherzem neurogennym. W pracy opublikowanej w 1996 roku przez Assadi F.K. porównano średnie stężenie beta 2-mikroglobulina w moczu w grupach pacjentów z różnym stopniem odpływu pęcherzowo – moczowodowego i bez OPM. Stwierdzono, że podwyższone stężenie beta 2-mikroglobuliny w moczu jest obserwowane zwłaszcza wśród pacjentów z wyższym (IV i V) stopniem OPM [7].

Albuminuria może towarzyszyć również uszkodzeniu śródmiąższowemu nerek, choć nie jest to dominujący objaw. W pracy opublikowanej przez Lahdes-Vasama i wsp. w 2006 roku prezentowano wyniki badań 127 pacjentów z nefropatią refluksową, wśród których aż u 24% stwierdzono albuminurię [52]. Również w publikacji Abitbol C.L. i wsp. u 22% pacjentów z uszkodzeniem śródmiąższu nerek stwierdzono albuminurię, chociaż stopień jej nasilenia był niższy niż wśród chorych z glomerulopatią [1]. Dodatkowo w prezentowanej pracy wśród przebadanych pacjentów 13,5% miało zaawansowaną przewlekłą chorobę nerek z obniżoną filtracją kłębuszkową. Wśród pacjentów z upośledzoną funkcją nerek zwykle obserwuje się podwyższoną albuminurię.

Częstsze występowanie albuminurii w przebadanej populacji chorych po przepuklinie oponowo-rdzeniowej może mieć ponadto związek z obserwowanym w tej

grupie nadciśnieniem tętniczym. Częste występowanie nadciśnienia tętniczego może narażać dzieci dodatkowo na rozwój nefropatii nadciśnieniowej, dla której charakterystyczne jest wczesne występowanie albuminurii.

Nadciśnienie tętnicze rozpoznano u 37 osób (33,6%) w tym 32 miało prawidłowy eGFR. Są to wyniki znacznie wyższe niż dane spotykane w piśmiennictwie dotyczącym populacji ogólnej (ok. 2 - 6 %) [84,65]. Chorzy z nadciśnieniem tętniczym nie różnili się ani BMI, ani wiekiem od pacjentów bez nadciśnienia tętniczego. Woodhouse tłumaczy występowanie nadciśnienia u dzieci po przepuklinie oponowo-rdzeniowej szczególną postacią neuropatii autonomicznej [112]. Być może to wyjaśniałoby również częstsze występowanie nadciśnienia tętniczego u pacjentów z bardziej zaawansowanym uszkodzeniem układu nerwowego w badanej grupie, w której aż 70 % chorych z nadciśnieniem tętniczym poruszało się na wózku.

W niewielu publikacjach opisano uszkodzenie nerek u pacjentów po przepuklinie oponowo-rdzeniowej na podstawie badań obrazowych nerek. W 1995 r Ottolini opublikował wyniki badań scyntygraficznych u pacjentów z neurogenną dysfunkcją pęcherza, stosujących terapię CIC. W tej grupie u 42 ze 207 (20,2%) chorych stwierdzono obecność blizn korowych [73]. W tym samym roku Chan i wsp. zaprezentowali wyniki badań z użyciem Tc99-DMSA oceniających występowanie blizn w nerkach u 24 dzieci z pęcherzem neurogennym. Cechy blizn stwierdzono u 1/3 pacjentów [18]. Persun i wsp. na podstawie badania ultrasonograficznego stwierdził nieprawidłowy obraz nerek u 62% pacjentów [78]. W następnej dekadzie Dik i wsp. opisali występowanie zmian w śródmiaższu nerek u niewielkiej liczbie chorych (6/144 pacjentów) [23]. W 2007 roku Almodhen i wsp. przedstawili wyniki badań u 17 pacjentów po przepuklinie oponowo-rdzeniowej, wśród których w okresie przedpokwitaniowym 5 prezentowało cechy blizn korowych w badaniu scyntygraficznym a po okresie dojrzewania – 6 pacjentów [5]. Wydaje się więc, że występowanie blizn w nerkach lub innych odchylen w badaniach obrazowych zmniejsza się w ostatnich latach kiedy pacjenci są skrupulatnie prowadzeni od urodzenia.

W przedstawionej grupie chorych do analizy przekrojowej wykorzystano badanie ultrasonograficzne, jako badanie mniej obciążające. Na jego podstawie po średnio 10 latach obserwacji stwierdzono zmiany u 20% chorych (asymetria wielkości nerek – u 9,5%, zatarcie zróżnicowania korowo-rdzeniowego – u 20% i podwyższenie echogeniczności kory – u 11,4%.) Badania scyntygraficzne wykonano w wybranej grupie 41/115 chorych, u których występowały znaczne odchylenia w badaniu

ultrasonograficznym lub w przypadku kwalifikacji do zabiegów operacyjnych dróg moczowych. W tak dobranej grupie blizny nerkowe występowały często - u 78% nerek dzieci. Ponad 40 % demonstrowało asymetrię funkcji nerek.

Przedstawione powyżej wyniki laboratoryjne i badania dodatkowe umożliwiły rozpoznanie PChN zgodnie z wytycznymi NFK DOQI u 50/115 (43,5%) badanych pacjentów. Większość chorych prezentowała stadium 1 PChN z prawidłową filtracją kłębuszkową. Jedynie 10 osób (8,7%) po średnio 10 latach obserwacji zakwalifikowano do stadium drugiego lub wyższego opierając się na wyliczonej ze stężenia kreatyniny filtracji kłębuszkowej.

Niewydolność nerek do niedawna stanowiła najczęstszą przyczynę zgonów wśród pacjentów z pęcherzem neurogennym w przebiegu przepukliny oponowo-rdzeniowej. W analizie danych z lat 1963-1970, opublikowanej przez Hunta i wsp. stanowiła ona przyczynę 28,5% zgonów (16/56). Była to najczęstsza, obok problemów sercowo-płucnych (16/56), przyczyna śmierci w badanej grupie 117 pacjentów [43]. W kolejnej pracy z 1997 Hunt stwierdził, że w okresie pomiędzy 5 a 30 rokiem życia krzywa przeżycia obniża się średnio o 3 % co każde 5 lat. W badanej przez Hunta populacji nadal 36,8%(7/19) zgonów było spowodowanych przyczynami urologicznymi [44]. W 1999 r Singhal i współpracownicy przedstawili dane dotyczące przyczyn zgonów dorosłych pacjentów po przepuklinie oponowo-rdzeniowej. Spośród 56 osób – 10 (17,8%) zmarło z przyczyn związanych z nieprawidłową funkcją nerek [33]. W opublikowanej w 2000 roku pracy przedstawiono analizę danych dotyczących 280 osób, które w z lat 1990-1999 pozostawały pod opieką specjalistycznej poradni dla dorosłych pacjentów po przepuklinie oponowo -rdzeniowej. Zanotowano w tym okresie 18 zgonów, z czego najczęstszą bezpośrednią przyczyną śmierci była niewydolność nerek – 4 pacjentów (22,2%) [64]. Podobne dane podawano w innych pracach. Wśród pacjentów z pęcherzem neurogennym po przepuklinie oponowo-rdzeniowej będących pod opieką Kliniki Chorób Nerek i Nadciśnienia Dzieci i Młodzieży AMG nie stwierdzono w ciągu ostatnich 6 lat żadnego zgonu. Analiza krzywej przeżycia prawidłowej funkcji nerek wykazała, że po 5 latach 2% badanych dzieci miało obniżoną eGFR poniżej 90ml/min/1,73m<sup>2</sup>, a po 15 latach 5% chorych. Niewątpliwie rokowanie chorych urodzonych z pęcherzem neurogennym znacznie się poprawiło w ostatnim dziesięcioleciu. W okresie dzieciństwa zgony z powodu schyłkowej niewydolności nerek należą do rzadkości i rozwój schyłkowej niewydolności nerek obserwuje się rzadko. Wydaje się, że tak pozytywne wyniki uzyskano w znacznej mierze dzięki wdrożeniu

aktywnej terapii u większości pacjentów. Wśród badanej grupy dzieci 20% przeszło różnego rodzaju zabiegi operacyjne dotyczące dróg moczowych (np. ostrzyknięcie ujść moczowodów, augmentacja pęcherza moczowego, wytworzenie kontynentnej cystostomii służącej do cewnikowania pęcherza, nefrektomia itp.). Większość pacjentów jest obecnie aktywnie leczona przy pomocy farmakoterapii (82,6%) i /lub terapii CIC (81,74%). Retrospektywnie długość stosowania zalecanej terapii, liczona jako procent długości życia była odwrotnie proporcjonalna do wieku chorych (Rys. 18). U najstarszych pacjentów nie rozpoczynano aktywnie leczenia (CIC i preparatami antycholinergicznymi) od pierwszych miesięcy życia. W grupie pacjentów powyżej 16. roku życia długość stosowania każdej ze standardowych terapii była znacznie poniżej 100% czasu życia. Jest to jednocześnie ta sama grupa chorych, u których najczęściej obserwowano wyższe stopnie zaawansowania przewlekłej choroby nerek. Aktywne postępowanie wobec większości pacjentów z pęcherzem neurogennym mogło wpłynąć na poprawę rokowania w młodszej grupie pacjentów.

Mimo tak pozytywnych wyników należy podkreślić, że w okresie średnio 10 letniej obserwacji prawie połowa pacjentów po przepuklinie oponowo rdzeniowej (43,5%) prezentuje cechy Przewlekłej Choroby Nerek. W związku z tym odległe rokowanie u tych chorych po 2. i 3. dziesięcioleciu życia jest niepewne. Jest to grupa ryzyka progresji PChN i postępującego upośledzenia filtracji kłębuszkowej w wieku dorosłym.

#### *Analiza przydatności cystatyny C w ocenie funkcji nerek wśród pacjentów po przepuklinie oponowo-rdzeniowej.*

Inaczej niż w przypadku kreatyniny, stężenie cystatyny C było prawidłowe u większości badanych pacjentów (79,3%), a wartości poniżej normy wiekowej były obserwowane zaledwie u 4 dzieci. Podwyższone stężenia cystatyny C w stosunku do normy laboratoryjnej dla wieku stwierdzono u 15/111 osób upoważniając do rozpoznania upośledzonej funkcji nerek u 13,5% badanych. Liczba ta jest ponad dwukrotnie większa od liczby pacjentów z rozpoznaną na podstawie stężenia kreatyniny nieprawidłową funkcją nerek. W przeciwieństwie do kreatyniny nie stwierdzono ponadto wpływu obniżonej masy mięśniowej na wyniki oznaczenia cystatyny C w surowicy. Średnie stężenie cystatyny C nie różniło się pomiędzy pacjentami o obniżonej i prawidłowej masie mięśniowej ( $p=0,529$ ). Przedstawione rozbieżności w ocenie funkcji nerek za pomocą dwóch różnych wskaźników wykazują, że kreatynina ze względu na swoją zależność od

wieku, płci, wzrostu a przede wszystkim masy mięśniowej nie odzwierciedla właściwie funkcji nerek u pacjentów po przepuklinie oponowo-rdzeniowej.

Średnia wartość szacowanej ze stężenia cystatyny C filtracji kłębuszkowej była niższa od wartości średniej wyliczonej metodą Schwartz z kreatyniny i wyniosła:  $125,3 \pm 40,99$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Podobne wyniki prezentowane są w publikacji Morgan C i wsp. [14], którzy podają  $120 \pm 22$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> jako średnią wartość eGFR wyliczonej z cystatyny C. Stosując metodę Fillera obniżoną poniżej 90 ml/min/1,73m<sup>2</sup> filtrację kłębuszkową rozpoznano u 15 pacjentów, a więc u 50% więcej niż na podstawie wyliczeń z zastosowaniem stężenia kreatyniny w surowicy. Wykluczono ponadto wpływ obniżonej masy mięśniowej na uzyskane wyniki stwierdzając podobne średnie wartości eGFR dla obydwu badanych podgrup A i B ( $p=0,510$ ).

Jedyną obiektywną metodą oceny obydwu metod szacowania eGFR u dzieci po przepuklinie oponowo-rdzeniowej jest ich porównanie ze złotym standardem, jakim jest oznaczenie filtracji kłębuszkowej za pomocą iohexolu, Tc99-DTPA lub Cr-99 EDTA [53].

Do tej pory ukazały się 3 publikacje oceniające rolę cystatyny C w monitorowaniu funkcji nerek u pacjentów po przepuklinie oponowo-rdzeniowej w porównaniu do oznaczeń GFR przy pomocy złotego standardu. Phan –Huy i wsp. w 2003 roku zaprezentowała wyniki oceny funkcji nerek za pomocą stężenia cystatyny C u 27 pacjentów po MMC. Jako złoty standard zastosowała badanie radioizotopowe z użyciem znacznika Tc99-DTPA. Współczynnik korelacji R pomiędzy wynikami badania scyntygraficznego a współczynnikiem: 1/cystatyna C wynosił w tym badaniu 0,44 i był wyższy niż współczynnik korelacji dla eGFR wyliczonego metodą Schwartz ( $R=0,09$ ) [79]. Podobne wyniki przedstawiła Morgan C i wsp. w 2008 roku. Przebadła ona 28 dzieci po MMC. Współczynnik korelacji pomiędzy GFR oznaczonym metodą radioizotopową z użyciem Tc99-EC a eGFR wyliczonej metodą Fillera wynosił 0,4 i był wyższy niż dla eGFR wyliczonej metodą Schwartz ( $r=0,21$ ). Średnia wartość eGFR wyliczonej metodą Schwartz wynosiła w tej grupie 170 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, podczas gdy eGFR wyliczona metodą Fillera wynosiła 120 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. W przedstawionych przez Morgan wynikach średnia różnica pomiędzy wynikiem szacowania metodą Schwartz a oznaczeniem złotym standardem GFR wynosiła 58 ml/min/1,73m<sup>2</sup> i była znacznie wyższa niż średnia różnica pomiędzy szacowaniem GFR metodą Fillera a oznaczeniem GFR za pomocą złotego standardu (7ml/min/1,73m<sup>2</sup>) [69]. Abrahamsson K. i wsp. w tym samym roku opublikowali wyniki analizy przeprowadzonej na największej grupie pacjentów (65 osób). Autorzy porównywali wyniki oznaczeń stężenia cystatyny C wśród

pacjentów z dysrafią z wynikami oznaczenia filtracji kłębuszkowej przy pomocy badania scyntygraficznego. Wszyscy przebadani chorzy mieli prawidłowe stężenie cystatyny C w surowicy podczas gdy w badaniu z użyciem Cr-99 EDTA u 10 pacjentów stwierdzono obniżoną GFR. Autorzy uważają że oznaczanie funkcji nerek przy pomocy Cystatyny C u pacjentów z nieznacznie upośledzoną funkcją nerek może prowadzić do zafałszowania uzyskanych wyników [2]. Być może tak odmienne wyniki związane są z faktem, że cystatyna C była oznaczana inną metodą, niż zalecaną przez FDA (metodą turbidymetryczną) o znacznie szerszym zakresie wartości prawidłowych (0,63 – 1,33 mg/l). Autorzy nie informują również, czy wśród badanych byli pacjenci z nieprawidłową funkcją tarczycy, dość często obserwowaną u chorych po przepuklinie oponowordzeniowej. Takie zaburzenia wpływają na wynik stężenia cystatyny C w surowicy, powodując zafałszowanie wyniku badania.

W prezentowanej pracy badania porównawcze przeprowadzono w grupie 38 pacjentów stosując oznaczenie filtracji kłębuszkowej za pomocą iohexolu jako złotego standard. Średnia wartość eGFR wyliczonej metodą Fillera była o 17 ml/min/1,73m<sup>2</sup> większa od średniej filtracji kłębuszkowej oznaczonej iohexolem, zaś eGFR wyliczona metodą Schwartza była aż o 27 ml/min/1,73m<sup>2</sup> wyższa. Wydaje się więc, że wyniki wyliczeń na podstawie cystatyny C są bardziej zbliżone do wyników pomiarów z użyciem złotego standardu. Pomiedzy pacjentami z dwóch podgrup (A – chodzący i B – poruszający się na wózku) nie obserwowano znamiennej statystycznie różnicy jeśli chodzi o filtrację kłębuszkową oznaczoną iohexolem oraz wyliczoną metodą Fillera. Stwierdzono natomiast znamiennej statystycznie różnicę jeśli chodzi eGFR wyliczoną na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy. Ponownie wykazano więc, że na wyliczenia metodą Schwartza może mieć znaczący wpływ obniżenie masy mięśniowej, podczas gdy wyniki wyliczeń metodą Fillera oraz analizy za pomocą iohexolu nie zmieniają się w zależności od masy mięśniowej.

Badanie zgodności dwóch sposobów szacowania eGFR w stosunku do złotego standardu metodą Blanda –Altmana (Rys. 15. i 16.) wykazało, że średnia różnica pomiędzy klirensiem iohexolu, a wyliczeniami opartymi o stężenie cystatyny C (-20,2 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) jest niższa od różnicy między złotym standardem a klirensiem wyliczonym z kreatyniny (-30,3 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Rozrzut wartości wyliczonych filtracji kłębuszkowych jest większy dla szacowania metodą Schwartza w porównaniu do wyników wyliczeń metodą Fillera, ponieważ przedział ufności 95 % dla metody Schwartza wyniósł od -91,3 do 30,7 ml/min/1,73m<sup>2</sup> zaś dla metody Fillera od -65,9 do 25,6 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Badania

powyższe potwierdzają większą dokładność oznaczeń cystatyny C w stosunku do kreatyniny w szacowaniu filtracji kłębuszkowej u chorych po przepuklinie oponoworrdzeniowej.

W praktyce klinicznej istotnie jest wczesne rozpoznanie pacjentów narażonych na progresję przewlekłej choroby nerek. Temu celowi służyć ma test o wysokiej czułości. Obie metody oceny filtracji kłębuszkowej wykazują silną swoistość (dla metody Schwartza: 100% i dla metody Fillera: 96,5%) jednak różnią się czułością. Ocena funkcji nerek przy pomocy stężenia cystatyny C i wyliczeń metodą Fillera jest dwukrotnie bardziej czuła niż przy pomocy metody Schwartza. Niemniej czułość obydwu tych metod jest stosunkowo niska (dla metody Fillera wynosi 44,4% a dla metody Schwartza jedynie 22,2%).

Z oznaczeniami cystatyny C w moczu (UCysC) wiązano nadzieję odkrycia przydatnego wczesnego wskaźnikami upośledzonej filtracji kłębuszkowej. W 2004 roku Hellerstein i wsp. opublikował pracę dotyczącą oznaczeń cystatyny C w moczu oraz wyliczeń wskaźnika – ilorazu stężenia cystatyny C i kreatyniny w porcji moczu (CCR) [37]. Ustalił on normę dla CCR ( $<0,1$  mg/g) oraz zasugerowała, że wartość stężenia cystatyny C i wskaźnika CCR wzrasta wraz z pogorszeniem się funkcji nerek i obniżaniem filtracji kłębuszkowej. W badaniu Conti i wsp. z 2006 roku porównano stężenie tego białka w porcji moczu w grupach pacjentów z uszkodzeniem cewek i z glomerulopatią. Stwierdzono znamiennej statystycznie różnicę pomiędzy stężeniami cystatyny C w porcji moczu w obu grupach (średnie stężenie U CysC w grupie z tubulopatią – 4,13, średnie stężenie UCysC w porcji moczu w grupie pacjentów z glomerulopatią – 0,106) [19]. W 2007 roku Hergeth Rosenthal i wsp. przedstawili wyniki swojej pracy, w której potwierdzono sugerowany wcześniej zakres normy dla wskaźnika CCR, jednak stwierdzono, że nieprawidłowe wyniki UCysC i CCR odzwierciedlają przede wszystkim dysfunkcję kanalików nerkowych i białkomocz spowodowany chorobami śródmiąższowymi nerek lub towarzyszą znacznie nasilonej glomerulopatii z ciężkim białkomoczem [38]. Od tej pory cystatynę C uważa się za przede wszystkim za wskaźnik uszkodzenia śródmiąższu nerek.

W przebadanej grupie pacjentów po przepuklinie oponoworrdzeniowej średnie stężenie cystatyny C w porcji moczu było niskie –  $0,207 \pm 0,882$  mg/l. Podwyższone stężenie U CysC stwierdzono zaledwie u 8/104 osób, w tym u 5 obserwowano inne cechy uszkodzenia śródmiąższu w badaniu scyntygraficznym oraz ultrasonograficznym, a u 1 pacjenta obserwowano nasilony białkomocz, który mógł mieć wpływ na uzyskaną



wartość UCysC. Podwyższony wskaźnik CCR stwierdzono natomiast u 63/103 (61,1%) pacjentów. W obu podgrupach A i B liczba pacjentów, u których stwierdzono podwyższone stężenie cystatyny C w moczu była porównywalna. Natomiast liczba pacjentów, u których stwierdzono nieprawidłowe wartości wskaźnika CCR była prawie dwukrotnie wyższa w podgrupie B w stosunku do podgrupy A. ( $p=0,017$ ). Podobną różnicę obserwowano w otrzymanych wynikach stężeń albuminy oraz beta2mikroglobuliny w moczu oraz ich ilorazów stężeń w stosunku do kreatyniny (ACR i BCR). Albuminuria obserwowana była u ponad 48% przebadanych podczas gdy podwyższenie współczynnika ACR stwierdzano częściej, bo aż u 58,5% badanych. Podwyższone stężenie beta 2 mikroglobuliny w porcji moczu stwierdzono u 18,5% chorych zaś podwyższony wskaźniki BCR u dwukrotnie większej liczby pacjentów (37,5%). Wyniki ilorazów są zawyżone poprzez występowanie niższych stężeń kreatyniny w moczu u chorych z pęcherzem neurogennym po przepuklinie oponowo-rdzeniowej. Wpływ wielkości masy mięśniowej i proporcjonalnej do niej wielkości stężenia kreatyniny w moczu na wartość ilorazu ACR zauważyli Mattix H.J. i wsp. [24]. W swojej pracy autorzy postulowali, aby wprowadzić różne wartości referencyjne dla ACR wśród różnych grup badanych pacjentów. Porównywali wyniki mężczyzn i kobiet oraz chorych rasy białej i afroamerykanów. Zauważono, że ludzie z niższą masą mięśniową (kobiety, pacjenci rasy białej) mieli znamienne wyższe wskaźniki ACR.

Hipotezę tę potwierdzają przedstawione w pracy wyniki które pokazują, że średnie wartości stężeń albuminy, beta<sub>2</sub>-mikroglobuliny i cystatyny C w porcji moczu nie różnią się pomiędzy podgrupami chorych z dużymi i niewielkimi ubytkami masy mięśniowej ( $p>0,05$ ). Stwierdzono natomiast statystycznie wyższe wartości wskaźników ACR, BCR i CCR w podgrupie pacjentów z obniżoną masą mięśniową ( $p<0,02$ ). Badania powyższe wskazują, że u chorych z nieprawidłową masą mięśniową nie należy stosować wskaźników opartych o stężenie kreatyniny nie tylko w surowicy, ale również i w moczu. Wskaźniki ACR, BCR i CCR, zalecane przez NFK- DOQI do wczesnej oceny uszkodzenia nerek dają wyniki fałszywie dodatnie w tej grupie chorych.

U zdrowych ludzi cewkowa reabsorpcja cystatyny C (TR CysC) jest bardzo wysoka i wynosi ponad 99% filtrowanej cystatyny C, dając niski wyliczony wskaźnik frakcyjnego wydalania cystatyny C (FeCysC), poniżej 1%. Wielkość TRCysC zmniejszała się i FeCysC rosło wraz z pogorszeniem się funkcji nerek. Nie stwierdzono jednak znamiennej statystycznie różnicy ( $p=0,08$ ) pomiędzy pacjentami z prawidłową i upośledzoną filtracją kłębuszkową (eGFR  $<90\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ). Istotną różnicę stwierdzono dopiero pomiędzy

pacjentami z filtracją kłębuszkową poniżej i powyżej 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (p=0,01). Nie można zatem uznać powyższych parametrów za wczesne wskaźniki upośledzonej filtracji kłębuszkowej.

Zaskakującą obserwacją była ponadto stosunkowo niewielka proporcja chorych z nieprawidłowymi stężeniami cystatyny C w porcji moczu. Znacznie więcej nieprawidłowości stwierdzano oceniając inne wczesne markery uszkodzenia nerek, takie jak: albuminuria lub beta<sub>2</sub>mikroglobulina. Wydaje się, że stężenie cystatyny C w porcji moczu jest mało przydatnym wskaźnikiem wczesnego uszkodzenia nerek w grupie pacjentów po przepuklinie oponowo-rdzeniowej.

#### *Czynniki ryzyka uszkodzenia nerek wśród pacjentów po przepuklinie oponowo-rdzeniowej*

Podstawowym celem opieki nefrologicznej nad pacjentem po przepuklinie oponowo – rdzeniowej jest wczesne rozpoznanie grupy pacjentów szczególnie narażonych na uszkodzenie nerek i zapobieganie rozwojowi przewlekłej choroby nerek. W tym celu wykonywane są regularne badania laboratoryjne oceniające funkcję nerek, jak również badania CUM i urodynamiczne oceniające anatomię i funkcję dolnych dróg moczowych. Celem ograniczenia nefropatii wynikającej z neurogennej dysfunkcji pęcherza stosuje się codzienne czyste przerywane cewnikowanie pęcherza oraz farmakoterapię oksybutyniną. Postępowanie powyższe zostało nazwane przez Leonardo i wsp. „złotym standardem” leczenia dzieci z pęcherzem neurogennym [57]. Autorzy ci uważali, że proces uszkodzenia nerek rozpoczyna się wcześnie, często już w pierwszym roku życia. Wynika z tego, że opóźnienie rozpoczęcia wymienionej terapii zwiększa ryzyko uszkodzenia nerek. Podobny pogląd reprezentuje Edelstein i wsp., którzy wykazali korzystniejsze rezultaty u dzieci, które rozpoczynały leczenie zaraz po urodzeniu, niezależnie od wyników pierwszych badań obrazowych i czynnościowych układu moczowego [24].

Większość przebadanych pacjentów Kliniki Chorób Nerek i Nadciśnienia Dzieci i Młodzieży AMG stosowała zarówno terapię oksybutyniną (82,6%) jak i CIC (81,74%). Średni czas prowadzenia leczenia przekraczał 60% czasu życia. Jedynie w grupie najstarszych chorych od 16 do 25 roku życia średnia długość leczenia z zastosowaniem CIC oraz preparatów antycholinergicznym wynosiła poniżej 50% czasu ich życia. Wynika to z faktu, że w początkowym okresie ich życia ten rodzaj terapii nie był jeszcze

powszechnie stosowany jako rutynowe postępowanie. W tej grupie wiekowej stwierdzono również najwyższy odsetek chorych z PChN. Spośród dzieci rozpoczynających leczenie wczesnie nie stwierdzono natomiast wpływu długości stosowania terapii na występowanie Przewlekłej Choroby Nerek. Wydaje się, że ryzyko uszkodzenia nerek jest rzeczywiście największe w pierwszych latach życia i skuteczność stosowanego leczenia powinna być w tym wieku szczególnie skrupulatnie kontrolowana.

Przyjmuje się powszechnie, że jednym z wykładników skutecznej ochrony nerek jest zachowanie prawidłowej czynności pęcherza zarówno w fazie gromadzenia jak i wydalania moczu. W 1981 roku McGuire i wsp. stwierdzili, że podwyższona wartość ciśnienia wypieracza w momencie wycieku moczu z pęcherza moczowego w trakcie badania urodynamicznego może być czynnikiem ryzyka wystąpienia OPM i poszerzenia górnych dróg moczowych [66]. Od tej pory wartość tzw. detLPP (detrusor leak point pressure) powyżej 40 cm H<sub>2</sub>O uważana jest za podstawowy parametr umożliwiający wyodrębnienie chorych narażonych na uszkodzenie nerek. Sidi i wsp. w 1986 roku wykazali, że ryzyko wystąpienia zmian w górnych drogach moczowych jest wyższe dla noworodków z podwyższonym ciśnieniem wypieracza lub obniżoną podatnością ściany pęcherza moczowego. Autorzy ci podkreślali ochronną rolę powszechnego wczesnego rozpoczęcia terapii [92]. Badania cystometryczne wykonane w prezentowanej pracy doktorskiej potwierdziły częste występowanie wysokociśnieniowego pęcherza u dzieci w pierwszych latach życia. Podwyższone detLPP powyżej 40 cm H<sub>2</sub>O stwierdzono aż u 67,5% badanych. Pod wpływem stosowania zaleconego przez Dika i wsp. „aktywnego postępowania terapeutycznego” odsetek dzieci z niekorzystną - „spastyczną” postacią pęcherza neurogennego stopniowo obniżał się [23]. W trzecim roku życia podwyższone ciśnienie detLPP nadal stwierdzano u około 40% dzieci. Wyniki własne wykazały, że dzieci, u których detLPP utrzymywało się poniżej 40 cm H<sub>2</sub>O rzadziej rozwijały PChN. Zastosowanie regresji logistycznej nie potwierdziło jednak ochronnego wpływu niskiego detLPP na nerki.

U części pacjentów leczonych CIC i oksybutyniną obserwuje się ustąpienie rozpoznanego OPM. Agarwal i wsp. wiążą ustępowanie odpływów z poprawą pojemności pęcherza moczowego, podatności jego ściany i obniżeniu detLPP [4]. Pogorszenie stanu górnych dróg moczowych jest związane z nieprawidłową podatnością ściany pęcherza i podwyższoną wartością detLPP [109]. Wyniki własne wykazały częstsze występowanie niskiego detLPP oraz stabilnego mięśnia wypieracza i wynikającego z nich braku występowania OPM w grupie pacjentów, u których nie doszło do uszkodzenia nerek

(Tabela XX i XXIII) Obniżona pojemność oraz niska podatność pęcherza natomiast występowały u większości badanych chorych wskazując na niedostateczny efekt leczenia farmakologicznego oksybutyniną. Nie stwierdzono jednak wpływu tych zaburzeń urodynamicznych na występowanie PChN.

Spośród różnych odmian pęcherza neurogennego obserwowano przewagę pęcherzy typu II cechujących się niekurczliwym mięśniem wypieraczem i wiotkim mięśniem zwieraczem. Zgodnie z doniesieniami z piśmiennictwa chorzy z typem II pęcherza neurogennego rzadko rozwijają uszkodzenie nerek [76]. Przewaga występowania dobrze rokującego typu pęcherza neurogennego może wynikać z aktywnego postępowania w tej grupie chorych. Typ obserwowanych zaburzeń urodynamicznych ulega jednak zmianom wraz z rozwojem dziecka. Charakterystyczne wydaje się że stale około jedna trzecia pacjentów prezentuje najbardziej niekorzystny III typ pęcherza neurogennego (jednoczesna hiperrefleksja mięśni wypieracza i zwieracza).

Kolejnymi potencjalnymi czynnikami ryzyka uszkodzenia nerek analizowanymi w pracy był poziom rozszczepu kręgosłupa oraz obecność porażenia kończyn dolnych. Wysokość rozszczepu kręgosłupa nie miała wpływu na wystąpienie PChN natomiast **porażenia kończyn dolnych** uznano za czynnik ryzyka. Iloraz szans na uszkodzenie nerek dla grupy chorych poruszających się na wózku wynosił 2,66 (CI=1,2-5,88, p=0,02), a u dzieci chodzących samodzielnie znacznie rzadziej obserwowano PChN (p=0,009).

Dik P. i wsp. uważają, że nawracające infekcje dróg moczowych są jednym z najważniejszych czynników ryzyka uszkodzenia nerek wśród pacjentów po przepuklinie oponowo-rdzeniowej [23]. Obserwacje dotyczące analizowanych chorych potwierdzają to spostrzeżenie, gdyż PChN rozpoznawano częściej w grupie z cechami nawracających gorączkowych zakażeń układu moczowego. U pacjentów u których nie doszło do uszkodzenia nerek znamienne częściej stwierdzono brak ZUM w 1. roku życia (p=0,004). W grupie z cechami ZUM w 1 roku życia iloraz szans na wystąpienie PChN również był wysoki – (OR=3,2; CI=1,22-8,41; p=0,02). Iloraz szans na wystąpienie PChN wśród pacjentów z nawrotowymi gorączkowymi infekcjami dróg moczowych w wywiadzie wynosił 3,53; (CI=1,51-8,28; p=0,004) Wyniki te potwierdzają, że zarówno **infekcje dróg moczowych** występujące w 1. roku życia jak i infekcje o charakterze nawracających ostrych odmiedniczkowych zapaleń nerek są istotnymi czynnikami ryzyka uszkodzenia nerek w badanej grupie pacjentów.

Nadciśnienie tętnicze jest objawem przewlekłej choroby nerek jak i czynnikiem bezpośrednio uszkadzającym kłębuszki nerkowe, dlatego ocena tego parametru jako

czynnika ryzyka jest utrudniona i wymaga ostrożnej interpretacji. W przedstawionej grupie chorych nadciśnienie tętnicze rozpoznano u znacznego odsetka dzieci (37/110), przewyższającego występowanie nadciśnienia w populacji pediatrycznej. Po wyeliminowaniu z analizy pacjentów z obniżoną filtracją kłębuszkową liczba ta nadal była wysoka (27%). Znamienne częściej rozpoznano nadciśnienie wśród chorych poruszających się na wózku z większymi deficytami neurologicznym (26/37). Woodhouse uważa, że nadciśnienie u chorych z przepukliną oponowo-rdzeniową jest wynikiem neuropatii układu autonomicznego [112]. Iloraz szans wystąpienia obniżonej filtracji kłębuszkowej wśród chorych z nadciśnieniem tętniczym wynosił  $OR=3,85$  ( $CI=1,66-8,91, p=0,002$ ). W grupie pacjentów z nadciśnieniem znaleźli się wszyscy chorzy z upośledzoną filtracją kłębuszkową, jednak większość (27/37) stanowili pacjenci z prawidłową funkcją nerek. Należy jednak jeszcze raz podkreślić, że powyższe dane należy ostrożnie interpretować ze względu na podwójną rolę jaką pełni **nadciśnienie tętnicze** zarówno jako objaw przewlekłej choroby nerek oraz jako czynnik uszkodzający nerki.

Odływ pęcherzowo-moczowodowy jest uważany za jeden z potencjalnych mechanizmów uszkodzenia nerek. W badaniu przekrojowym chorych po przepuklinie oponowo-rdzeniowej cechy OPM stwierdzono znamienne częściej wśród pacjentów z cechami PChN. Występowanie cech OPM w pierwszym roku życia obserwowano znamienne częściej u pacjentów, u których w późniejszym wieku rozpoznawano Przewlekłą Chorobę Nerek. Iloraz szans na uszkodzenie nerek w tym przypadku wynosił 2,99 ( $CI=1,00-8,95$ ). Obecność OPM w kolejnych latach życia może również stanowić czynnik ryzyka uszkodzenia nerek. Iloraz szans na uszkodzenie nerek w przypadku występowania cech OPM w 2 roku życia wyliczony za pomocą regresji logistycznej wynosił 3,6 ( $CI=1,00-12,99$ ). Występowanie OPM w badanej populacji na przestrzeni lat było zmienne. U części pacjentów na skutek podjęcia aktywnych form terapii cechy OPM ustępowały. U innych chorych OPM pojawiał się w późniejszym okresie życia. Znaczny odsetek pacjentów (60%), u których stwierdzono OPM prezentuje cechy uszkodzenia nerek. Większość pacjentów, u których nigdy nie stwierdzano OPM (72%), obecnie pozostaje bez cech uszkodzenia nerek. W grupie chorych z rozpoznaną PChN, w większości przypadków (73%) przynajmniej raz stwierdzono cechy OPM w wywiadzie chorobowym. Wydaje się więc, że odływ pęcherzowo moczowodowy jest jednym z ważniejszych czynników sprzyjających rozwojowi uszkodzenia nerek.

W badanej grupie pacjentów różnego typu operacje dróg moczowych przeżyło 21% chorych. Najczęściej wykonywano zabiegi augmentacji pęcherza moczowego z wytworzeniem przetoki do cewnikowania oraz ostrzyknięcie ujść moczowodów Teflonem. W dwóch przypadkach przeprowadzono przeszczepienie nerki. Dla obojga pacjentów była to pierwsza w życiu operacja obejmująca układ moczowy. Spośród pacjentów, u których stwierdza się obniżoną filtrację kłębuszkową, u 2/15 nie wykonano dotąd żadnych operacji, a u większości pacjentów (60%) operacje wykonywane były późno, gdy stwierdzano już obniżenie się GFR. Nierzadko rodzina dziecka z pęcherzem neurogenym stara się opóźnić decyzję o wykonaniu zabiegu. Zgodę na operację wyraża nieraz dopiero, gdy pojawiają się znaczne odchylenia w badaniach obrazowych lub laboratoryjnych, w tym cechy charakterystyczne dla przewlekłej choroby nerek w stopniu II. Z tej przyczyny w grupie pacjentów, którzy przeżyli zabieg obejmujący drogi moczowe, uszkodzenie nerek występowało znacznie częściej (75%,  $p=0,008$ ). Iloraz szans uszkodzenia nerek w przypadku pacjentów, którzy przeżyli **zabieg operacyjny dróg moczowych** wynosił  $OR=5,00$  ( $CI=1,95-12,84$ ,  $p=0,0007$ ).

Neurogenne zaburzenia funkcji pęcherza moczowego mogą prowadzić do uszkodzenia nerek. Dzięki aktywnemu leczeniu w ciągu ostatnich lat zarówno ryzyko zgonu jak i częstość występowania uszkodzenia nerek znacznie zmniejszyła się. Pół wieku temu 25% pacjentów po przepuklinie oponowo-rdzeniowej umierało między 1 a 18 rokiem życia, głównie z przyczyn „nerkowych” [42]. Wyniki przedstawione w pracy pokazują, że dzięki wprowadzeniu wielu technik zapobiegających powikłaniom nerkowym znacznie zmniejszyła się liczba chorych narażonych na wystąpienie obniżenia filtracji kłębuszkowej. Niemniej mimo zalecanej terapii obserwuje się występowanie przewlekłej choroby nerek u 43,5% badanych.

Do tej pory przeanalizowano wiele czynników ryzyka uszkodzenia nerek wśród pacjentów po przepuklinie oponowo-rdzeniowej. W badanej grupie chorzy poruszający się na wózkach inwalidzkich, z porażeniem kończyn dolnych są grupą ryzyka uszkodzenia nerek. U pozostałych chorych może dojść do uszkodzenia nerek kiedy zalecana terapia jest nieskuteczna i dochodzi do wystąpienia szczególnie w 1. roku życia infekcji dróg moczowych i odpływów pęcherzowo-moczowodowych.

Wydaje się, że populacja dzieci urodzonych z MMC powinna być pod rygorystyczną kontrolą skuteczności zalecanego leczenia profilaktycznego. Ważną rolę w prowadzeniu tej grupy chorych spełniają wczesne wskaźniki uszkodzenia nerek, które zachowują się odmiennie niż w populacji pacjentów z prawidłową masą mięśniową.

Zastosowanie cystatyny C do oznaczeń funkcji nerek i albuminurii w moczu oraz regularna kontrola ciśnienia tętniczego powinno ułatwić wczesne rozpoznanie Przewlekłej Choroby Nerek umożliwiając wdrożenie odpowiedniego leczenia. Celem tej opieki jest dalsze zmniejszanie liczby chorych wymagających leczenia nerkozastępczego, które drastycznie pogarsza jakość życia tej wyjątkowo obciążonej wielonarządowymi dysfunkcjami grupie pacjentów.

Elementami zwiększającymi ryzyko uszkodzenia nerek są: porażenie kończyn dolnych, infekcje dróg moczowych w 1. roku życia, nawracające ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek, nadciśnienie tętnicze, cechy OPM w pierwszych latach życia oraz przebyte operacje dróg moczowych. Z przedstawionych w tej pracy danych wynika, że upośledzenie funkcji nerek u pacjentów po przepuklinie oponowo-rdzeniowej występuje wtedy, gdy terapia neurogennych zaburzeń pęcherza moczowego z różnych powodów jest nieskuteczna.

**Rozdział VI: WNIOSKI**

- I. Znaczny odsetek chorych demonstruje objawy Przewlekłej Choroby Nerek pomimo stosowanych współcześnie metod leczenia
- II. Stężenie kreatyniny w surowicy oraz wyliczona na tej podstawie filtracja kłębuszkowa są niedokładnymi wskaźnikami funkcji nerek u chorych po przepuklinie oponowo-rdzeniowej ze względu na ich obniżoną masę mięśniową oraz niskorosłość.
- III. Oznaczenie cystatyny C w surowicy jak jest przydatnym wskaźnikiem funkcji nerek u pacjentów po przepuklinie oponowo-rdzeniowej ze względu na jego niezależność od wielkości masy mięśniowej i wzrostu
- IV. Szacowanie eGFR u pacjentów z obniżoną masą mięśniową przy pomocy cystatyny C jest metodą z wyboru ze względu na jej dwukrotnie większą czułość w stosunku do kreatyniny.
- V. Oznaczenie stężenia cystatyny C w moczu oraz jej frakcyjnego wydalania nie mogą służyć jako wczesne wskaźniki uszkodzenia nerek u pacjentów po przepuklinie oponowo-rdzeniowej
- VI. Uszkodzenie nerek u chorych po przepuklinie oponowo-rdzeniowej występuje nadal u chorych, u których terapia neurogennych zaburzeń pęcherza moczowego jest nieskuteczna.



**Rozdział VIII : STRESZCZENIE**

W przeszłości u znacznego odsetka pacjentów z pęcherzem neurogennym po przepuklinie oponowo-rdzeniowej (MMC) dochodziło do zniszczenia nerek. Wprowadzenie czystego przerywanego cewnikowania pęcherza moczowego oraz leczenia oksybutyniną miało zapobiec nefropatii odpływowej i zaporowej. Niewiele jest danych o odległym rokowaniu u chorych stosujących tę formę terapii. Wiadomo, że nadal niektóre dzieci z pęcherzem neurogennym wymagają leczenia nerkozastępczego, a ocena wczesnych etapów przewlekłej choroby nerek (PChN) u dzieci po MMC jest utrudniona. Zawodzą klasyczne metody oznaczenia funkcji nerek oparte o stężenie kreatyniny. Poszukiwane są alternatywne wskaźniki filtracji kłębuszkowej, niezależne od występującej u chorych obniżonej masy mięśniowej.

Celem pracy była ocena częstości występowania przewlekłej choroby nerek w grupie pacjentów z pęcherzem neurogennym w przebiegu MMC, przydatności oznaczenia cystatyny C jako wskaźnika uszkodzenia nerek oraz wyodrębnienie czynników ryzyka prowadzących do jej powstania .

Badania przeprowadzono w grupie 115 pacjentów w średnim wieku  $10 \pm 6,2$  lat. Uszkodzenie nerek oceniono na podstawie oznaczeń stężenia kreatyniny w surowicy oraz wyliczonej przy jej pomocy filtracji kłębuszkowej, obecności wczesnych wskaźników uszkodzenia nerek w moczu, odchyleń w badaniach obrazowych nerek i występowania u chorych nadciśnienia tętniczego. Oceniono ponadto stężenie cystatyny C w surowicy oraz moczu jako alternatywnego wskaźnika funkcji nerek u chorych z obniżoną masą mięśniową. Porównano obydwie metody szacowania filtracji kłębuszkowej (z kreatyniny oraz z cystatyny C) ze złotym standardem jakim jest klirens iohexolu. Poszukiwano czynników ryzyka wystąpienia obniżonej filtracji kłębuszkowej u dzieci urodzonych z przepukliną oponowo-rdzeniową analizując wybrane dane z badania podmiotowego i przedmiotowego oraz z wyniki badań obrazowych i urodynamicznych.

W badanej grupie chorych stwierdzono istotne różnice w ocenie uszkodzenia nerek na podstawie oznaczeń kreatyniny i cystatyny C. U chorych z niską masą mięśniową stwierdzono istotnie niższe wartości kreatyniny w surowicy i znamienne wyższe wartości wyliczonej z niej filtracji kłębuszkowej oraz wczesnych wskaźników uszkodzenia nerek przeliczanych na gram kreatyniny. Oznaczenia cystatyny C były niezależne od wielkości masy mięśniowej. Czułość oceny funkcji nerek przy pomocy cystatyny C była dwukrotnie wyższa od czułości oceny na podstawie kreatyniny.

Po średnio 10 latach obserwacji prawie połowa chorych demonstrowała objawy Przewlekłej Choroby Nerek (50/115). Obniżoną filtrację kłębuszkową stwierdzono u 13,5 % badanych. U kolejnych 30% chorych rozpoznano I stopień Przewlekłej Choroby Nerek. Wczesnymi wskaźnikami uszkodzenia nerek w tej grupie chorych były: albuminuria (48,5%), nadciśnienie tętnicze (33,3%) oraz odchylenia w badaniach obrazowych (19,8%). Oznaczenia cystatyny C w moczu okazały się nieprzydatne jako wczesny wskaźnik uszkodzenia nerek w badanej grupie pacjentów. Wyodrębniono następujące czynniki ryzyka wystąpienia PChN: porażenie kończyn dolnych, infekcje dróg moczowych w 1 roku życia, nawracające ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek, nadciśnienie tętnicze, cechy OPM w pierwszych latach życia, przebyte operacje dróg moczowych.

Przedstawione w pracy wyniki 95% przeżycia prawidłowej funkcji nerek po 15 latach u dzieci urodzonych z przepukliną oponowo-rdzeniową pokazują znaczną poprawę w rokowaniu dla współcześnie leczonych chorych. Niemniej znaczny odsetek pacjentów (43,5%) demonstrowa objawy Przewlekłej Choroby Nerek. Obserwowane u pacjentów po MMC uszkodzenie nerek jest związane z niepełnym powodzeniem terapii neurogennej dysfunkcji pęcherza moczowego.

Przeprowadzone badania potwierdziły małą przydatność kreatyniny w monitorowaniu wydolności nerek pacjentów z obniżoną masą mięśniową oraz przydatność cystatyny C jako wskaźnika funkcji nerek u chorych po MMC. Dwukrotnie większa czułość szacowania eGFR przy pomocy cystatyny C w stosunku do kreatyniny czynią z niej metodę z wyboru dla oznaczenia funkcji nerek u chorych po przepuklinie oponowo-rdzeniowej.

**Rozdział VIII: PIŚMIENNICTWO:**

1. Abitbol CL, Chandar J, Onder AM, Nwobi O, Montané B, Zilleruelo G: Profiling proteinuria in pediatric patients. *Pediatr Nephrol.* 2006 Jul;21(7):995-1002
2. Abrahamsson K, Jodal U, Sixt R, Olsson I, Sillén U: Estimation of renal function in children and adolescents with spinal dysraphism. *Urol.* 2008 Jun;179(6):2407-2409.
3. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, van Kerrebroeck P, Victor A, Wein A: The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn.* 2002, 21(2):167-78.
4. Agarwal SK, McLorie GA, Grewal D, Joyner BD, Bägli DJ, Khoury AE: Urodynamic correlates of resolution of reflux in meningomyelocele patients. *J Urol.* 1997 Aug;158(2):580-2.
5. Almodhen F, Capolicchio JP, Jednak R, El Sherbiny M: Postpubertal urodynamic and upper urinary tract changes in children with conservatively treated myelomeningocele. *J Urol.* 2007 Oct;178(4 Pt 1):1479-82.
6. Angielski S: Nerki w: *Biochemia kliniczna* – red. Angielski S, Dominiczak MH, Jakubowski Z, Perseusz, Sopot 2000
7. Assadi FK: Urinary beta 2-microglobulin as a marker for vesicoureteral reflux *Pediatr Nephrol.* 1996 Oct;10(5):642-4.
8. Barratt TM, McLaine PN, Soothill JF: Albumin excretion as a measure of glomerular dysfunction in children. *Arch Dis Child.* 1970 Aug;45(242):496-501
9. Bauer SB: Neurogenic bladder: etiology and assessment. *Pediatr Nephrol* 2008, 23:541-551
10. Bauer SB, Hallet M, Khoshbin S, Lebowitz RL, Winston KR, Gibson S, Colodny AH, Retik AB: Predictive value of urodynamic evaluation in newborns with myelodysplasia. *JAMA* 252:650-652
11. Bergon E, Granados R, Fernandez-Segoviano P, Miravalles E, Bergon M: Classification of renal proteinuria: simple algorithm. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:1097-1098
12. Bellinger MF, Schneck FX : Neurovesical dysfunction and disordered micturition in children. w: *Adult and Pediatric Urology* red: Gillenwater JY, Grayhack JT, Howards SS, Mitchell ME, 3rd ed. St Louis, CV Mosby. 1996,

13. Bjarnadóttir M, Grubb A, Olafsson I: Promoter-mediated, dexamethasone-induced increase in cystatin C production by HeLa cells. *Scand J Clin Lab Invest.* 1995 Nov;55(7):617-23.
14. Błaszczyk J: Biomechanika Kliniczna, PZWL, Warszawa 2004,
15. Bors E, Comarr AE: *Neurological Urology.* Baltimore (MD): University Park Press;1971
16. Brown S, Marshall D, Patterson D, Cunningham AM: Chronic pyelonephritis in association with neuropathic bladder. *Eur J Pediatr Surg* 1999;9 (Suppl.1):29-30
17. Bryl W: Młody chory z nadciśnieniem tętniczym i czynnikami ryzyka. Interwencja: jaka, kiedy i dla kogo? *Przew Lek* 2007; 5: 48-53
18. Chan YL, Chan KW, Yeung CK, Roebuck DJ, Chu WC, Lee KH, Metreweli C: Potential utility of MRI in the evaluation of children at risk of renal scarring. *Pediatr Radiol.* 1999 Nov;29(11):856-862.
19. Conti M, Moutereau S, Zater M, Lallali K, Durrbach A, Manivet P, Eschwège P, Loric S: Urinary cystatin C as a specific marker of tubular dysfunction. *Clin Chem Lab Med.* 2006;44(3):288-91
20. De Jong TPVM, Chrzan R, Klijn AJ, Dik P: Treatment of the neurogenic bladder in spina bifida. *Pediatr Nephrol* 2008 Jun;23(6):889-96
21. Del Gado R, Aceto G, Del Gaizo D, Del Gado G, Polidori G, Chiozza ML: Desmopressin for the treatment of nocturnal bedwetting in patients with neural tube closure defects. *J Urol.* 2004 Apr;171(4):1656-8.
22. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G: Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2002 Aug;40(2):221-6.
23. Dik P, Klijn AJ, van Gool JD, de Jong-de Vos van Steenwijk CC, de Jong TP: Early start to therapy preserves kidney function in spina bifida patients. *Eur Urol.* 2006 May;49(5):908-13.
24. Edelstein RA, Bauer SB, Kelly MD, Darbey MM, Peters CA, Atala A, Mandell J, Colodny AH, Retik AB: The long-term urological response of neonates with myelodysplasia treated proactively with intermittent catheterization and anticholinergic therapy. *J Urol.* 1995 Oct;154(4):1500-4.
25. Assadi FK: Urinary beta2-microglobulin as a marker for vesicoureteral reflux. *Pediatr. Nephrol* (1996)10:642

26. Filler G, Lepage N: Should the Schwartz formula for estimation of GFR be replaced by cystatin C formula? *Pediatr Nephrol.* 2003 Oct;18(10):981-5.
27. Filler G, Bokenkamp A, Hofmann W, Le Bricon T, Martinez – Bru C, Grubb A: Cystatin C as a marker of GFR- history, indications, and future research. *Clin Biochem* ; 2005, 38: 1-8
28. Finney H, Newman DJ, Gruber W, Merle P, Price CP: Initial evaluation of cystatin C measurement by particle-enhanced immunonephelometry on the Behring nephelometer systems (BNA, BN II). *Clin Chem.* 1997 Jun;43(6 Pt 1):1016-22
29. 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 Jan;82(1):71-5.
30. Fricker M, Wiesli P, Brändle M, Schwegler B, Schmid C: Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. *Kidney Int.* 2003 May;63(5):1944-7.
31. Galluzzi F, Bindi G, Poggi G, Rossi S, Danti DA, Salti R: Precocious puberty, Gh deficiency and obesity can affect final height in patients with myelomeningocele: comparison of males and females. *Pediatr Med Chir.* 1999 Mar-Apr;21(2):73-8.
32. Greig JD, Young DG, Azmy AF: Follow-up of spina bifida children with and without upper renal tract changes at birth. *Eur J Pediatr Surg.* 1991 Feb;1(1):5-9
33. Grubb A, Löfberg H: Human gamma-trace, a basic microprotein: amino acid sequence and presence in the adenohypophysis, *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1982 May;79(9):3024-7.
34. Grubb A, Simonsen O, Sturfelt G, Truedsson L, Thysell H: Serum concentration of cystatin C, factor D and beta 2-microglobulin as a measure of glomerular filtration rate. *Acta Med Scand.* 1985;218(5):499-503.
35. Guignard JP, Santos F: *Laboratory investigations w: Pediatric Nephrology*, Avner E.D., Harmon W.E., Niaudet P. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia , USA, 2004
36. Hald T, Bradley WE: *The Urinary Bladder Neurology and Dynamics.* Baltimore (MD): Williams and Wilkins;1982
37. Hellerstein S, Berenbom M, Erwin P, Wilson N, DiMaggio S: The ratio of urinary cystatin C to urinary creatinine for detecting decreased GFR. *Pediatr Nephrol.* 2004 May;19(5):521-5.
38. Herget-Rosenthal S, van Wijk JA, Bröcker-Preuss M, Bökenkamp A Increased urinary cystatin C reflects structural and functional renal tubular impairment

- independent of glomerular filtration rate. *Clin Biochem.* 2007 Sep;40(13-14):946-951.
39. Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, Portman R, Schwartz GJ, Coresh J, Balk E, Lau J, Levin A, Kausz AT, Eknoyan G, Levey AS: National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, 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 Jun;111(6 Pt 1):1416-1421.
  40. Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D, Lemley KV, Eddy A, Ingelfinger J: Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE). *Pediatrics.* 2000 Jun;105(6):1242-1249.
  41. Hopps CV, Kropp KA: Preservation of renal function in children with myelomeningocele managed with basic newborn evaluation and close followup. *J Urol.* 2003 Jan;169(1):305-308.
  42. Hunt GM: Open spina bifida : outcome for complete cohort treated unselectively and followed into adulthood. *Dev Med Child Neurol* 1990, 32:108-118
  43. Hunt GM, Poulton A: Open spina bifida : a complete cohort reviewed 25 years after closure. *Dev Med Child Neurol.* 1995,37:19-29
  44. Hunt GM: The median survival time in open spina bifida. *Dev Med Child Neurol.* 1997 Aug;39(8):568
  45. International Reflux Study Committee: Medical versus surgical treatment of primary vesicouretral reflux. A prospective international reflux study in children. *J Urol* 125:277, 1981
  46. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification:  
[http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines\\_ckd/toc.htm](http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_ckd/toc.htm)
  47. Keane WF, Eknoyan G: Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 1999 May;33(5):1004-10
  48. Kos J, Stabuc B, Cimerman N, Brünner N: Serum cystatin C, a new marker of glomerular filtration rate, is increased during malignant progression. *Clin Chem.* 1998 Dec;44(12):2556-2557.

49. Kozłowska K, Wysocka J, Janicka K: Przydatność diagnostyczna oznaczania cystatyny C. *Przegl Lek.* 2001;58(6):524-527.
50. Kurzrock EA, Sanford P: Renal deterioration in myelodysplastic children: urodynamic evaluation and clinical correlates. *J Urol* . 159:1657-1661, 1998
51. Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, Andersson B, Nilsson-Ehle P, Lindström V, Grubb A: Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. *Clin Chem.* 1994 Oct;40(10):1921-1926.
52. Lahdes-Vasama T, Niskanen K, Rönholm K: Outcome of kidneys in patients treated for vesicoureteral reflux (VUR) during childhood. *Nephrol Dial Transplant.* 2006 Sep;21(9):2491-2497.
53. Langlois V: *Laboratory Evaluation at Different Ages w: Comprehensive Pediatric Nephrology* ed.:Geary DF, Schaefer F. Elsevier, 2008
54. Lapidus J, Dlokono AC, Silber SJ, Lowe BS: Clean intermittent catheterization in a treatment of urinary tract disease. *J Urol* , 107:458,1972.
55. Laterza OF, Price CP, Scott MG: Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem.* 2002 May;48(5):699-707
56. Lawrenson R, Wyndaele JJ, Vlachonikolis I, Farmer C, Glickman S: Renal failure in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Neuroepidemiology.* 2001 May;20(2):138-143
57. Leonardo CR, Filgueiras MF, Vasconcelos MM, Vasconcelos R, Marino VP, Pires C, Pereira AC, Reis F, Oliveira EA, Lima EM: Risk factors for renal scarring in children and adolescents with lower urinary tract dysfunction. *Pediatr Nephrol.* 2007 Nov;22(11):1891-1896.
58. Lewis MA, Webb NJ, Stellman-Ward GR, Bannister CM: Investigative techniques and renal parenchymal damage in children with spina bifida. *Eur J Pediatr Surg.* 1994 Dec;4 Suppl 1:29-31
59. Madero M, Sarnak MJ, Stevens LA: Serum cystatin C as a marker of glomerular filtration rate. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2006 Nov;15(6):610-616.
60. Madersbacher H: The various types of neurogenic bladder dysfunction: an update of current therapeutic concepts. *Paraplegia* 1990; 28: 217-229.
61. Marciniak G, Ciecieląg P, Legnicki B, Moskalewicz J, Piekarczyńska M, Sierosławski J, Waligórska M, Zajenkowska – Kozłowska A: Stan zdrowia

- Ludności Polski w 2004 r., Główny Urząd Statystyczny Warszawa 2006r, [http://www.stat.gov.pl/gus/45\\_658\\_PLK\\_HTML.htm](http://www.stat.gov.pl/gus/45_658_PLK_HTML.htm)
62. Marciński A, Brzewski M, Biejat A: Badania obrazowe układu moczowego w: Nefrologia Dziecięca t. I., red: Sieniawska M, Wyszyńska T, Ośrodek Informacji Naukowej „Polfa”, Warszawa 2003
  63. Mattix HJ, Hsu CY, Shaykevich S, Curhan G: Use of the albumin/creatinine ratio to detect microalbuminuria: implications of sex and race. *J Am Soc Nephrol.* 2002 Apr;13(4):1034-1039
  64. McDonnell GV, McCann JP: Why do adults with spina bifida and hydrocephalus die? A clinic-based study. *Eur J Pediatr Surg* 2000;10 (Suppl.1):31-32
  65. McDonnell GV, McCann JP: Issues of medical management in adults with spina bifida. *Childs Nerv Syst*, 2000 Apr; 16 (4): 222-227
  66. McGuire EJ, Woodside JR, Bordin TA, Weiss RM : Prognostic value of urodynamic testing in myelodysplastic patients. *J Urol*, 1981;136:205-209
  67. Mebust WK, Foret JD, Valk WL: Fifteen years of experience with urinary diversion in myelomeningocele patients. *J Urol*, 1969, 101 (2):177-182
  68. Mohler JL, Barton SD, Blouin RA, Cowen DL, Flanigan RC: The evaluation of creatinine clearance in spinal cord injury patients. *J Urol.* 1986, Aug;136(2):366-369
  69. Morgan C, Senthilselvan A, Bamforth F, Hoskinson M, Gowrishankar M: Correlation between cystatin C- and renal scan-determined glomerular filtration rate in children with spina bifida. *Pediatr Nephrol.* 2008 Feb;23(2):329-32.
  70. Müller T, Arbeiter K, Aufricht C: Renal function in meningomyelocele: risk factors, chronic renal failure, renal replacement therapy and transplantation. *Curr Opin Urol.* 2002 Nov;12(6):479-84.
  71. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents: The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2004 Aug;114(2 Suppl 4th Report):555-576
  72. Nelson WE, Behrman RE: Układ nerwowy w: Podręcznik Pediatrii, PWN Warszawa, 1996,
  73. Ottolini MC, Shaer CM, Rushton HG: Relationship of asymptomatic bacteriuria and renal scarring in children with neuropathic bladders who are practicing clean intermittent catheterization. *J Pediatr* 1995;127:368-372



74. Paruszkiewicz G: Diagnostyka i leczenie zaburzeń oddawania moczu w: Nietrzymanie moczu u dzieci i dorosłych Paruszkiewicz G, Gidian D, Borgis, Warszawa 2003
75. Paruszkiewicz G: Neurofizjologia dolnych dróg moczowych w: Nietrzymanie moczu u dzieci i dorosłych Paruszkiewicz G, Gidian D, Borgis, Warszawa 2003
76. Paruszkiewicz G: Pęcherz neurogeny w: Nietrzymanie moczu u dzieci i dorosłych Paruszkiewicz G, Gidian D, Borgis, Warszawa 2003
77. Patric GM, Mahony JF, Disney AP: The prognosis for end-stage renal failure in spinal cord injury and spina bifida – Australia and New Zeland, 1970-1991. Aust NZ J Med 1994;24:36-40
78. Persun ML, Ginsberg PC, Harmon JD, Harkaway RC: Role of urologic evaluation in the adult spina bifida patient. Urol Int. 1999;62(4):205-208.
79. Pham – Huy A, Leonard M, Lepage N: Measuring glomerular filtration rate with cystatin C and beta-trace protein in children with spina bifida. J Urol. 2003 Jun;169(6):2312-2315.
80. Podlewski JK, Chwaligobowska – Podlewska A., Leki współczesnej terapii SplitTrading , Warszawa 2007
81. Polski Rejestr Wad Rozwojowych <http://www.rejestrwad.pl/czestosc.php>
82. Quan A, Adams R, Ekmark E, Baum M : Serum creatinine is a poor marker of glomerular filtration rate in patients with spina bifida. Dev Med Child Neurol. 1997 Dec;39(12):808-810
83. Reicher M, Łasiński W: Układ moczowo-płciowy w: Anatomia człowieka red: Bochenek A, Reicher M, PZWL, Warszawa 1992
84. Rickwood AMK, Hodgson J, Lonton AP, Thomas AG: Medical and surgical complications in adolescent and young adult patients with spina bifida. Health Trends 1984;16:91-95
85. Risch L, Herklotz R, Blumberg A, Huber AR: Effects of glucocorticoid immunosuppression on serum cystatin C concentrations in renal transplant patients. Clin Chem. 2001 Nov;47(11):2055-2059
86. Rosano A, Botto LD, Botting B, Mastroiacovo P.: Infant mortality and congenital anomalies from 1950 to 1994: an international perspective. J Epidemiol Community Health. 2000 Sep;54(9):660-666
87. Rutkowski B: Przewlekła choroba nerek (PChN) – wyzwanie XXI wieku. Przew Lek 2007; 2: 80-88

88. 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.
89. Seikaly MG, Browne R, Bajaj G, Arant BS Jr: Limitations to body length/serum creatinine ratio as an estimate of glomerular filtration in children. *Pediatr Nephrol.* 1996 Dec;10(6):709-711.
90. Seikaly MG, Ho PL, Emmett L, Fine RN, Tejani A: Chronic renal insufficiency in children: the 2001 Annual Report of the NAPRTCS. *Pediatr Nephrol.* 2003 Aug;18(8):796-804
91. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD: Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int.* 1985 Nov;28(5):830-838.
92. Sidi AA, Dykstra DD, Gonzalez R: The value of urodynamic testing in the management of neonates with myelodysplasia: a prospective study. *J Urol.* 1986 Jan;135(1):90-93.
93. Silveri M, Capitanucci ML, Capozza N, Mosiello G, Silvano A, Gennaro MD: Occult spinal dysraphism: neurogenic voiding dysfunction and long-term urologic follow-up, *Pediatr Surg Int.* 1997 Mar 21;12(2/3):148-150
94. Simonsen O, Grubb A, Thysell H: The blood serum concentration of cystatin C (gamma-trace) as a measure of the glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest.* 1985 Apr;45(2):97-101
95. Singhal B, Mathew KM: Factors affecting mortality and morbidity in adult spina bifida. *Eur J Pediatr Surg.* 1999 Dec;9 Suppl 1:31-32.
96. Sival DA, van Weerden TW, Vles JS, Timmer A, den Dunnen WF, Staal-Schreinemachers AL, Hoving EW, Sollie KM, Kranen-Mastenbroek VJ, Sauer PJ, Brouwer OF: Neonatal loss of motor function in human spina bifida aperta. *Pediatrics.* 2004 Aug;114(2):427-434.
97. Smith ED: Urinary prognosis in spina bifida. *J Urol* 1972, 108:815-817,
98. Soergel M, Kirschstein M, Busch C, Danne T, Gellermann J, Holl R, Krull F, Reichert H, Reusz GS, Rascher W. Oscillometric twenty-four-hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: a multicenter trial including 1141 subjects. *J Pediatr.* 1997 Feb;130(2):178-184.
99. Stanisław A. Przystępny kurs statystyki w oparciu o programy STATISTICA PL na przykładach z medycyny. StatSoft Polska, Kraków 1998

100. Steers WD et al: Voiding dysfunction: Diagnosis, classification and management, w: Adult and Pediatric Urology, red: Gillenwater JY, Grayhack JT, Howards SS, Mitchell ME, 3rd ed. St Louis, CV Mosby. 1996
101. Stöhrer M, Goepel M, Kondo A, Kramer G, Madersbacher H, Millard R, Rossier A, Wyndaele JJ.: The standardization of terminology in neurogenic lower urinary tract dysfunction: with suggestions for diagnostic procedures. International Continence Society Standardization Committee. *Neurourol Urodyn.* 1999;18(2):139-158
102. Szilagyi-Pagowska I: Auskologia –postępy w pediatrii w roku 2001. *Med. Prakt. Ped.* 2002/02
103. Thielemans N, Lauwerys R, Bernard: A Competition between albumin and low-molecular-weight proteins for renal tubular uptake in experimental nephropathies. *Nephron.* 1994;66(4):453-458
104. Tkaczyk M, Nowicki M, Lukamowicz J: Increased cystatin C concentration in urine of nephrotic children. *Pediatr Nephrol*, 2004 Nov;19(11):1278-1280.
105. Tomlinson PA: Low molecular weight proteins in children with renal disease. *Pediatr Nephrol.* 1992 Nov;6(6):565-571.
106. Toth K: Badanie izotopowe w: *Nefrologia Dziecięca t.I* red: Sieniawska M., Wyszynska T. Warszawa 2003
107. Verhoef M, Barf HA, Post MW, van Asbeck FW, Gooskens RH, Prevo AJ: Secondary impairments in young adults with spina bifida. *Dev Med Child Neurol.* 2004 Jun;46(6):420-427.
108. Verpoorten C, Buyse GM: The neurogenic bladder: medical treatment. *Pediatr Nephrol* 2008,23:717-725
109. Wang QW, Wen JG, Song DK, Su J, Che YY, Zhang P, Du AM, Wang DX, Zhu QH, Wei JX: Is it possible to use urodynamic variables to predict upper urinary tract dilatation in children with neurogenic bladder-sphincter dysfunction? *BJU Int.* 2006 Dec;98(6):1295-1300.
110. web- site : <http://www.biotechnologycenter.org/hio/databases/index.html>
111. web site : <http://www.ebi.ac.uk/interpro/Display|proEntry?ac=IPR003243>
112. Woodhouse CR: Myelomeningocele in young adults. *BJU Int.* 2005 Feb;95(2):223-230
113. Woodhouse CRJ: Myelomeningocele: neglected aspects. *Pediatr Nephrol* 2008 Aug;23(8):1223-1231

114. Wyszyńska T: Nefropatia odpływowa. w Nefrologia Dziecięca t.II, red: Sieniawska M, Wyszyńska T, Warszawa 2003
115. Zahran A, El-Husseini A, Shoker A: Can cystatin C replace creatinine to estimate glomerular filtration rate? A literature review. Am J Nephrol. 2007;27(2):197-205
116. Zawadzki J: Ocena czynności nerki w okresie rozwojowym. Nefrologia Dziecięca tom I. red: Sieniawska M, Wyszyńska T, Ośrodek Informacji Naukowej „Polfa”, Warszawa, 2003 str. 40-41
117. Żurowska A, Zagożdżon I, Bałasz I: Genetycznie uwarunkowane i wrodzone choroby nerek prowadzące do schyłkowej niewydolności nerek- dane z polskiego rejestru dzieci leczonych nerkozastępczo (2000-2004). Przegl Lek 2006, 63. Suppl 3, 72-74.