

GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

Joanna Stefanowicz

**USZKODZENIE NEREK
U DZIECI I MŁODYCH DOROSŁYCH PO ZAKOŃCZONYM
LECZENIU PRZECIWNOWOTWOROWYM**

Rozprawa habilitacyjna

Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Endokrynologii
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik: dr hab. n. med. Elżbieta Adamkiewicz-Drożyńska, prof. nadzw.

GDAŃSK 2012

Wydano za zgodą
Senackiej Komisji Wydawnictw
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Wydawca: Gdański Uniwersytet Medyczny
Druk: Dział Wydawnictw GUMed
Gdańsk, ul. Marii Skłodowskiej-Curie 3a
Zlecenie KW/175/12

Składam serdeczne podziękowanie Pani Profesor Annie Balcerskiej za życzliwość, wsparcie, stworzenie warunków do przeprowadzenia badań oraz za cenne uwagi i wskazówki.

Słowa podziękowania kieruję również do wszystkich Koleżanek i Kolegów, których pomoc przyczyniła się do powstania niniejszej pracy.

Dziękuję również mojej Rodzinie za cierpliwość, wsparcie i wyrozumiałość.

SPIS TREŚCI

WYKAZ PUBLIKACJI BĘDĄCYCH PRZEDMIOTEM ROZPRAWY HABILITACYJNEJ	7
WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW.....	9
1. WSTĘP.....	11
1.1. Uszkodzenie nerek u dzieci z chorobą nowotworową	11
1.2. Nefrotoksyczność leków stosowanych w chemioterapii nowotworów u dzieci	14
1.2.1. Nefrotoksyczność pochodnych platyny	15
1.2.2. Nefrotoksyczność metotreksatu	16
1.2.3. Nefrotoksyczność pochodnych iperytu azotowego	17
1.3. Przewlekła choroba nerek (PChN) u pacjentów po zakończonym leczeniu przeciwnowotworowym	23
1.4. Białka o niskiej masie cząsteczkowej (LMWP) w ocenie funkcji nerek u dzieci	25
1.5. Rola badania USG w diagnostyce PChN	27
2. CELE PRACY	29
3. PACJENCI I METODY	30
3.1. Pacjenci	30
3.2. Badania diagnostyczne.....	31
3.2.1. Ocena GFR.....	31
3.2.2. Badania laboratoryjne	31
3.2.3. Badanie ultrasonograficzne	32
3.2.4. Pomiar ciśnienia tętniczego.....	33
4. OMÓWIENIE WYNIKÓW BADAŃ.....	34
5. WNIOSKI	42
6. PODSUMOWANIE.....	43
7. PIŚMIENNICTWO.....	45
8. PRACE BĘDĄCE PRZEDMIOTEM ROZPRAWY HABILITACYJNEJ.....	57

WYKAZ PUBLIKACJI BĘDĄCYCH PRZEDMIOTEM ROZPRAWY HABILITACYJNEJ

Współautorzy wszystkich prac wyrazili zgodę na ich wykorzystanie w niniejszej rozprawie.

- I. **Stefanowicz J.**, Owczuk R., Sierota D., Kaczorowska-Hać B., Balcerska A.: Does antineoplasia treatment decrease the glomerular filtration rate in children? *Kidney Blood Press. Res.* 2009, 32, 3, 194–199.
IF 2010: 1,714; **KBN/MEiN/MNiSW:** 27
- II. **Stefanowicz J.**, Kosiak M., Kosiak W., Korbus-Kosiak A., Sierota D., Owczuk R.: Cystatin C and parenchymal thickness/kidney length ratio in Wilms tumor survivors. *Pediatr. Blood Cancer* 2010, 54, 41–46.
IF 2010: 1,948; **KBN/MEiN/MNiSW:** 32
- III. **Stefanowicz J.**, Kosiak M., Romanowicz G., Owczuk R., Adamkiewicz-Drożyńska E., Balcerska A.: Glomerular filtration rate and prevalence of chronic kidney disease in Wilms' tumour survivors. *Pediatr. Nephrol.* 2011, 26, 5, 759–766.
IF 2011: 2,518; **KBN/MEiN/MNiSW:** 30
- IV. **Stefanowicz J.**, Owczuk R., Kałużyńska B., Aleksandrowicz E., Owczarzak A., Adamkiewicz-Drożyńska E., Balcerska A.: Renal function and solitary kidney disease – Wilms tumour survivors versus patients with unilateral renal agenesis. *Kidney Blood Press. Res.* 2012, 35, 3, 174–181.
IF 2011: 1,464; **KBN/MEiN/MNiSW:** 20
- V. **Stefanowicz J.**, Owczuk R., Aleksandrowicz E., Owczarzak A., Kurylak A., Adamkiewicz-Drożyńska E., Balcerska A.: Renal function and low molecular weight proteins (cystatin C, β_2 -microglobulin, neutrophil gelatinase-associated lipocalin) in child and young adult cancer survivors. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2012, 34, 6, 461–466.
IF 2011: 1,159; **KBN/MEiN/MNiSW:** 15

Suma IF: 8,803

Suma punktów KBN/MEiN/MNiSW: 124

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

- ACR – *albumin-to-creatinine ratio*/wskaźnik albumina/kreatynina
- AKI – *acute kidney injury*/ostre uszkodzenie nerek
- ALL – *acute lymphoblastic leucaemia*/ostra białaczka limfoblastyczna
- ATP – adenzynotryfosforan
- α_1 M – α_1 -mikroglobulina
- β_2 M – β_2 -mikroglobulina
- BCR – *β_2 -microglobulin to creatinine ratio*/wskaźnik β_2 -mikroglobulina/kreatynina
- BMT – *bone marrow transplantation*/przeszczepianie szpiku kostnego
- CBDCA – karboplatyna
- CC16 – białko komórek Clara
- CCR – *cystatin C to creatinine ratio*/wskaźnik cystatyna C/kreatynina
- CDDP – cisplatyna
- Ci-AKI – *crystal induced acute kidney injury*/ostre uszkodzenie nerek spowodowane krystalizacją
- CPDG₂ – karboksypeptydaza
- CRP – *C reactive protein*/białko c-reaktywne
- CTX – cyklofosfamid
- Cys C – cystatyna C
- DTPA – *diethylene triamine pentaacetic acid*/kwas dwuetylenotrójaminopięciooctowy
- eGFR – *estimated glomerular filtration rate*/oszacowany stopień filtracji kłębuszkowej
- GFR – *glomerular filtration rate*/stopień filtracji kłębuszkowej
- GFR_{Sch} – GFR oszacowany wzorem Schwartza
- GFR_{Filler} – GFR oszacowany wzorem Fillera
- HDMTX – *high dose metotrexat*/metotrexat w wysokich dawkach
- HSCT – *hematopoietic stem cell transplantation*/transplantacja hematopoetycznych komórek macierzystych
- IFO – ifosfamid
- KDOQI – Kidney Disease Outcome Quality Initiative
- LMWP – *low molecular weight proteins*/białka o niskiej masie cząsteczkowej
- MTX – metotrexat
- NAG – N-acetyl- β -glukozaminidaza

NGAL – *neutrophil gelatinase-associated lipocalin*/lipokalina związana z żelatynazą neutrofilii

NKF – *National Kidney Foundation*

pc. – powierzchnia ciała

PChN – przewlekła choroba nerek

PRTA – *proximal renal tubular acidosis*/proksymalna nerkowa kwasica cewkowa

RBP – *retinol-binding protein*/białko wiążące retinol

RI – *resistance index*/wskaźnik oporu naczyniowego

^{99m}Tc – metastabilny izomer izotopu ⁹⁹Tc (technetu)

TRO – trofosfamid

URA – *unilateral renal agenesis*/jednostronna agenezja nerki

USG – ultrasonografia

1. WSTĘP

1.1. Uszkodzenie nerek u dzieci z chorobą nowotworową

Dzięki postępowi, który dokonał się w onkologii dziecięcej w ostatnich latach, uzyskano znaczącą poprawę wyników leczenia nowotworów złośliwych wieku dziecięcego. Poza osiągnięciem trwałego wyleczenia niezmiernie ważne staje się minimalizowanie działań niepożądanych terapii przeciwnowotworowej oraz zapewnienie wyleczonym jak najlepszej jakości życia.

Dotychczasowe badania i obserwacje kliniczne wskazują na to, że w przebiegu procesu nowotworowego oraz w wyniku prowadzonej terapii uszkodzeniu mogą ulec praktycznie wszystkie tkanki i narządy, a wśród nich nerki.

Uszkodzenie nerek w przebiegu choroby nowotworowej charakteryzuje ogromna różnorodność [16, 22, 33, 89]. Może mieć ono postać ostrego uszkodzenia nerek (AKI) [76], przewlekłej choroby nerek (PChN, *chronic kidney disease* – CKD) [9, 51, 108, 111], tubulopatii [66, 80] bądź zespołów objawowych związanych patofizjologicznie z nerką, takich jak: zespół nerczycowy w przebiegu chłoniaka Hodgkina [6, 81], zespół hemolityczno-mocznicowy związany z przeszczepianiem hematopoetycznych komórek macierzystych (HSCT), nefropatia po przeszczepieniu szpiku kostnego (BMT), zespół wątrobowo-nerkowy związany z BMT [16, 29, 33, 78]. Pod względem przyczynowym uszkodzenie nerek może być bezpośrednio spowodowane samą chorobą nowotworową lub wtórnie – stosowanym leczeniem przeciwnowotworowym (chemio- i radioterapią, leczeniem operacyjnym oraz leczeniem wspomagającym). Uszkodzenie nerek spowodowane samą chorobą nowotworową obejmuje zniszczenie miąższu nerki przez proces nowotworowy w przebiegu pierwotnych guzów nerek, takich jak nerczak zarodkowy czy rak jasnokomórkowy nerki, w wyniku nacieczenia nowotworowego tego narządu w przebiegu białaczek lub chłoniaków, czy też w procesie wtórnego zajęcia nerki na drodze szerzenia się przez ciągłość i naciekania sąsiadującego narządu, na przykład w przebiegu nerwiaka zarodkowego współczulnego, guzów zarodkowych, mięsaków tkanek miękkich oraz potworniaków [16, 33, 89]. Przerzuty do nerek u dzieci występują bardzo rzadko. Szczególną sytuacją jest zajęcie procesem nowotworowym obydwu nerek w przebiegu nerczaka zarodkowego lub rozwój tego nowotworu w jedynej nerce [91]. Ponadto do uszkodzenia nerek z powodu choroby nowotworowej może dojść w wyniku zablokowania dróg odpływu moczu, ucisku na naczynia nerkowe i zablokowania przepływu krwi przez na-

czynia nerkowe. Zaburzenie funkcji nerek może wystąpić również w przebiegu zespołu rozpadu guza, zespołów paranowotworowych (zespół nerczycowy) czy też w wyniku współistniejącego, długo trwającego nadciśnienia tętniczego [16, 33, 89].

Nerki są narządem bardzo podatnym na uszkodzenie toksyczne. Potencjalnie nefrotoksyczne substancje w krążeniu układowym są dostarczane do nerek w relatywnie wysokich stężeniach z powodu dużego przepływu krwi przez ten narząd [64, 66]. Ksenobiotyki, a wśród nich nefrotoksyczne leki, mogą uszkadzać poszczególne segmenty lub obszary nefronu w zależności od miejsca ich bezpośredniego lub pośredniego działania. Rozległość tych zmian zależy od dawki lub stężenia ksenobiotyku. Większość leków wykazuje przewidywalne, zależne od dawki, działanie nefrotoksyczne. W niektórych przypadkach jednak nefrotoksyczność jest skutkiem nieprzewidywalnego, niezależnego od dawki, zjawiska idiosynkrazji. Toksyczne uszkodzenie nerek może przebiegać pod postacią czterech głównych zespołów klinicznych: AKI, zespołu nerczycowego i białkomoczu, PChN oraz zaburzeń czynności cewek [66, 80]. Ostre uszkodzenie nerek może być spowodowane zarówno bezpośrednim działaniem ksenobiotyków, jak i zaburzeniem ukrwienia nerek czy też niedrożnością dróg moczowych. Zespół nerczycowy spowodowany działaniem cytostatyków jest związany z naruszeniem równowagi immunoregulatorowej. Przewlekłą chorobę nerek najczęściej powoduje długotrwałe działanie ksenobiotyków prowadzące do włóknienia i zaniku cewek nerkowych. Zaburzenia czynności cewek wynikają z ich toksycznego uszkodzenia i mogą manifestować się utratą elektrolitów, kwasicami cewkowymi oraz zespołem Fanconiego [64, 66, 80].

Nie wszystkie części nefronu są w równym stopniu podatne na działanie substancji toksycznych. Najbardziej wrażliwe na ksenobiotyki są komórki cewki proksymalnej i ramienia wstępującego pętli Henlego [66, 93]. Komórki cewki proksymalnej charakteryzują się największą aktywnością metaboliczną, bardzo dużym gradientem osmotycznym oraz obecnością cewkowych mechanizmów transportowych. Segment S3 cewek zawiera zarówno mikrosomalne monoooksygenazy, jak i monoaminooksydazy, hydroksylazy molibdenowe oraz syntetazy prostaglandyny H, które aktywują metabolicznie niektóre ksenobiotyki, wytwarzając reaktywne i potencjalnie nefrotoksyczne metabolity pośrednie [93]. W przeciwieństwie do cewek dystalnych o stosunkowo grubej warstwie nabłonka z wysokim oporem elektrycznym, cewka proksymalna ma „nieszczelny” nabłonek. Transport takich cząsteczek jak: aniony organiczne i kationy, białka, połączenia z glutationem i metale ciężkie odbywa się głównie w cewkach proksymalnych [64]. Komórki ramienia wstępującego pętli Henlego wykazują intensywny metabolizm związany z funkcją zagęszczania moczu [66].

Uszkodzenie nerek jest istotnym działaniem niepożądanym podaży wielu leków przeciwnowotworowych stosowanych w onkologii dziecięcej. Chemioterapia może powodować bezpośrednio uszkodzenie różnych struktur budujących nerki (kłębuszków, cewek, śródmiąższu i naczyń) lub pośrednio, będące następstwem hipoperfuzji, zespołu hemolityczno-mocznicowego i zespołu rozpadu guza [66, 80, 89]. Ponadto, interakcje leków mogą podwyższać stężenie leków przeciwnowotworowych w surowicy krwi w wyniku zwolnienia szybkości procesów metabolicznych w wątrobie lub obniżenia klirensu nerkowego, wzmacniając ich nefrotoksyczność. Ciężkość przebiegu klinicznego uszkodzenia nerek spowodowanego działaniem cytostatyków może być różna, począwszy od subklinicznych zaburzeń funkcji, kończąc na powikłaniach zagrażających życiu. Procesy te mogą być odwracalne bądź nie, mogą prowadzić do rozwoju zmian przewlekłych. Uważa się, że u podłoża progresji przewlekłego uszkodzenia nerek leżą procesy powstawania i ewolucji uszkodzonych nefronów (m.in. kłębuszków bez cewek, *atubular glomeruli*) [18]. Objawy nefrotoksyczności zależą od miejsca i stopnia uszkodzenia nerek [51].

Ogólnie pojęcie „funkcja nerek” określa przede wszystkim czynność filtracyjną nerki. Ocenia się ją za pomocą oszacowanego stopnia filtracji kłębuszkowej (eGFR), w praktyce klinicznej odbywa się to za pomocą różnych równań. Należy mieć świadomość, że filtracja kłębuszkowa jest jedną z kilku funkcji nerek. Zaburzeniu ulegają również procesy reabsorpcji i sekrecji cewkowej w wyniku uszkodzenia nabłonka cewek nerkowych. Najpoważniejszą manifestacją kliniczną dysfunkcji cewek nerkowych jest zespół Fanconiego, który charakteryzuje się aminoacydurią, nerkową glikozurią, nerkową utratą fosforanów, wodorowęglanów oraz potasu z następczą hipofosfatemią i krzywicą hipofosfatemiczną, nerkową kwasicą cewkową proksymalną (PRTA) i hipokaliemią [66].

Od wielu lat kontrowersje budzi zagadnienie monitorowania funkcji nerek u pacjentów onkologicznych oraz nefrotoksyczności, zwłaszcza odległej [53]. Problemem pozostaje jednoznaczne ustalenie, jakie parametry i w jakim czasie po zakończonym leczeniu powinny być oceniane [36, 37, 64]. Opublikowane badania kliniczne różnią się doбором monitorowanych parametrów, niejednorodnie pozostają również badane grupy pacjentów. Utrudnia to w znaczny sposób porównanie wyników poszczególnych badań.

Czynnikami determinującym ryzyko wystąpienia, charakter i rodzaj uszkodzenia nerek jest przede wszystkim rozpoznanie choroby nowotworowej oraz stadium jej zaawansowania. Elementy te decydują o wyborze odpowiedniego protokołu terapii, a zatem o rodzaju i dawkach podawanych cytostatyków.

Wśród pacjentów onkologicznych szczególnie zagrożone PChN są dzieci wyleczone z nerczaka zarodkowego. Chorzy ci w większości przypadków w wyniku prowadzonego leczenia posiadają jedną nerkę. Daw i wsp. wykazali, że podstawową przyczyną obniżenia eGFR w tej grupie chorych jest nefrektomia [23]. W grupie pacjentów z nerczakiem zarodkowym wysokiego ryzyka stwierdzili, że największy spadek eGFR, bo aż o 32%, występuje bezpośrednio po usunięciu nerki, natomiast podanie jednego cyklu chemioterapii ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) obniża stopień filtracji kłębuszkowej (GFR) o 7% [23]. Usunięcie nerki jako nagła utrata funkcjonującej tkanki nerkowej prowadzi do kompensacyjnego wzrostu filtracji kłębuszkowej w pozostałych nefronach. Hiperfiltracja może być przyczyną postępującego stwardnienia tętniczek kłębuszków i następczego pogorszenia funkcji nefronów [14, 35, 49, 124].

Drugą grupą pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem PChN są dzieci z pozanerkowymi guzami litymi. Grupa ta obejmuje pacjentów z rozpoznaniem takich nowotworów jak: nerwiak zarodkowy współczulny, mięsaki tkanek miękkich, mięsaki kościopochodny, mięsak Ewinga, złośliwe guzy ośrodkowego układu nerwowego, guzy zarodkowe, wątrobiak zarodkowy. W terapii tych nowotworów stosuje się cytostatyki o znacznej nefrotoksyczności, takie jak: cisplatyna (CDDP), karboplatyna (CBDCA), ifosfamid (IFO), cyklofosfamid (CTX) oraz metotreksat (MTX). Nefrotoksyczność wymienionych cytostatyków potwierdzają prace wielu autorów [28, 66, 74, 76, 90, 100, 112, 113, 114, 117].

Dane z piśmiennictwa wskazują, że najmniejsze ryzyko przewlekłego uszkodzenia nerek dotyczy dzieci z rozpoznaniem białaczek i chłoniaków [9, 54, 55]. Ta grupa pacjentów jest narażona na wystąpienie AKI w przebiegu ciężkich infekcji z towarzyszącymi zaburzeniami perfuzji nerki. W przebiegu białaczek i chłoniaków może wystąpić nacieczenie nowotworowe nerek i/lub zespół rozpadu guza [48, 89].

Wydaje się, że najistotniejszą spośród wymienianych przyczyn PChN u pacjentów po zakończonym leczeniu przeciwnowotworowym, obok nefrektomii w nerczakach zarodkowych, jest nefrotoksyczność chemioterapii.

1.2. Nefrotoksyczność leków stosowanych w chemioterapii nowotworów u dzieci

Do cytostatyków o udowodnionej nefrotoksyczności stosowanych w chemioterapii nowotworów wieku dziecięcego należą: pochodne platyny (CDDP, CBDCA, oksaliplatyna),

pochodne iperytu azotowego (IFO, CTX, trofosfamid [TRO]) oraz metotreksat [7, 52, 66]. Cytostatyki te różnią się miejscem uszkodzenia, mechanizmem działania i obrazem klinicznym nefrotoksyczności (tab. 1).

1.2.1. Nefrotoksyczność pochodnych platyny

Spośród pochodnych platyny w chemioterapii guzów litych u dzieci najczęściej stosowane są cisplatyna i karboplatyna. Wrażliwość nerek na działanie pochodnych platyny wynika najprawdopodobniej z roli jaką odgrywają nerki jako główny organ wydalniczy dla platyny. Nerki akumulują CDDP w wyższym stopniu niż jakikolwiek inny narząd, co skutkuje martwicą końcowego odcinka cewki proksymalnej i apoptozą w cewce dystalnej [113]. Z dwóch omawianych leków niewątpliwie bardziej nefrotoksycznym cytostatykiem jest CDDP. Zgodnie z ostatnimi doniesieniami uważa się, że podanie CDDP uruchamia złożony, wieloczynnikowy i wielopłaszczyznowy proces obejmujący aktywację ścieżek transmisji sygnału prowadzących do uszkodzenia i śmierci komórek nabłonka cewek, uaktywnienia odczynu zapalnego oraz uszkodzenia niedokrwiennego nerki. Komórki nabłonka cewek proksymalnych pobierają cisplatynę za pośrednictwem transportera organicznych kationów [66]. Uszkodzenie nerki następuje na drodze zaburzeń układów transportujących, apoptozy oraz uszkodzeń mitochondriów [19, 21, 43, 74, 115]. Czynniki ryzyka uszkodzenia nerek po podaży CDDP są uprzednie lub współistniejące choroby nerek, stosowanie innych leków nefrotoksycznych, takich jak aminoglikozydy, amfoterycyna B, wielkość dawki kumulacyjnej CDDP, odwodnienie oraz hipalbuminemia [113]. Nefrotoksyczne działanie CDDP może manifestować się ostrą i przewlekłą niewydolnością nerek (obniżenie GFR), zaburzeniami elektrolitowymi, poliurią i rzadko występującym zespołem utraty soli [89]. Leczenie nefroprotekcyjne obejmuje masywne nawadnianie równoległe do podaży CDDP, diurezę osmotyczną, uzupełnianie niedoborów magnezu, wydłużenie czasu infuzji i podzielenie podawanej dawki CDDP w granicach cyklu, podanie mannitolu, amifostyny (tab. 1) [69, 113]. Najczęstszymi zaburzeniami wynikającym z nefrotoksyczności CDDP i CBDCA są hipomagnezemia oraz obniżenie GFR [51, 103]. CBDCA jest mniej nefrotoksyczna niż CDDP ponieważ jest mniej reaktywna wobec białek cewek nerkowych [113]. Podanie właściwej, należytnej dawki CBDCA jest istotnym elementem zapobiegającym wystąpieniu mielosupresji oraz nefrotoksyczności [113]. Uważa się, że hipomagnezemia występuje u około 90% pacjentów leczonych

CDDP [57] i może utrzymywać się przez kilka lat po zakończonym leczeniu, a u 1/3–2/3 dzieci jest zaburzeniem trwałym [5, 15]. Ocenia się, że około 30% pacjentów leczonych CDDP wykazuje zaburzenia funkcji kłębuszków nerkowych w momencie zakończenia leczenia [84]. Zgodnie z badaniami Brock i wsp. 92% dzieci z obniżoną wartością eGFR ocenianą na zakończenie leczenia po upływie 18 miesięcy do 7 lat od zakończenia terapii wykazuje przynajmniej niewielką poprawę czynności filtracyjnej nerki, 46% badanych osiąga prawidłowy GFR po 2,5 roku, a u 8% stwierdza się cechy PChN [15].

1.2.2. Nefrotoksyczność metotreksatu

Głównym mechanizmem uszkodzenia nerek jest wytrącanie się MTX i 7-OH-MTX w cewkach nerkowych. MTX, jako słaby kwas, krystalizuje się w kwaśnym środowisku moczu, co może prowadzić do ostrego obturacyjnego uszkodzenia nerek spowodowanego krystalizacją (Ci-AKI) [11, 79, 80]. Jednak wytrącanie się kryształów MTX nie jest jedynym mechanizmem uszkodzenia nerki. Uważa się, że przyczynami nefrotoksyczności MTX są również zaburzenia oporu naczyń doprowadzających kłębuszka przekładające się na zmniejszenie perfuzji nerek [63], bezpośrednie uszkodzenie kłębuszka [1] oraz bezpośrednia tubulotoksyczność [117]. Do czynników ryzyka Ci-ARF zalicza się odwodnienie, istniejące już wcześniej uszkodzenie nerek oraz zaburzenia metaboliczne [1]. Znaczna nefrotoksyczność dotyczy około 1,8% pacjentów z mięśniakiem kościopochodnym leczonych wysokimi dawkami MTX (dawka jednorazowa $> 1 \text{ g/m}^2$) (HDMTX). Śmiertelność wśród tych pacjentów jest oceniana na 4,4% [117, 118]. Podaż HDMTX, ze względu na bezpieczeństwo i skuteczność terapii, wymaga postępowania zabezpieczającego chorego przed toksycznością tego cytostatyku. Postępowanie profilaktyczne obejmuje intensywne nawadnianie, alkalizację moczu oraz stałe monitorowanie stężeń MTX, co umożliwi określenie odpowiedniej dawki leukoworyny oraz czasu jej podawania [117, 120]. Leczenie farmakologiczne obejmuje podaż wysokich dawek leukoworyny oraz karboksypeptydazy (CPDG₂), rekombinowanego enzymu rozkładającego MTX i 7-OH-MTX do nietoksycznych metabolitów [119]. Odrębnym problemem jest odległa nefrotoksyczność MTX, która dotyczy głównie pacjentów leczonych w sposób skojarzony [30, 41]. Grönroos i wsp. wykazali, że terapia HDMTX upośledza funkcję filtracyjną nerki (statystycznie znamienne obniżenie eGFR), natomiast nie powoduje zaburzeń cewkowych [41].

1.2.3. Nefrotoksyczność pochodnych iperytu azotowego

Pochodne iperytu azotowego, IFO, CTX i TRO, należą do cytostatyków powszechnie stosowanych w onkologii dziecięcej [112]. Są one nieaktywnymi prolekami wymagającymi przed osiągnięciem aktywności alkilującej biotransformacji z udziałem mikrosomalnych enzymów oksydacyjnych komórek wątroby. Spośród nich najbardziej nefrotoksyczny jest IFO. Uważa się, że u podstaw uszkodzenia nerek spowodowanego IFO leży utrata adenosynotri-fosforanu (ATP) w wyniku wiązania się metabolitów IFO z mitochondrialnym DNA, zablokowanie procesów regeneracji komórek w wyniku połączenia się metabolitów IFO z jądrowym DNA oraz zablokowanie przez metabolity IFO mechanizmów zależnego od sodu transportu fosforanów w komórkach cewek nerkowych [77]. W tabeli 1 przedstawiono podstawy patofizjologiczne, czynniki ryzyka, obraz kliniczny i profilaktykę oraz leczenie uszkodzenia nerek spowodowanego IFO [61, 67]. Główną rolę w nefrotoksyczności IFO odgrywają jego metabolity, takie jak: 4-hydroksyifosfamid, chloracetaldehyd i akroleina, które są odpowiedzialne za wykorzystanie cewkowego glutationu, prowadząc do oksydacyjnego uszkodzenia cewkowych protein transportowych. W patogenezie zespołu Fanconiego, oprócz bezpośrednio toksycznego działania metabolitów IFO, istotną rolę odgrywa uszkodzenie enzymów mitochondrialnych i Na^+, K^+ -ATPazy, które generują elektrochemiczny gradient dla aktywnego transportu [26, 68]. Ifosfamid może spowodować AKI oraz PChN obejmującą przewlekłe uszkodzenie kłębuszków i/lub cewek proksymalnych i dystalnych o różnym stopniu nasilenia zmian – od postaci subklinicznych, jak na przykład izolowana glikozuria, po jawne klinicznie zaburzenia funkcji nerek [51, 102]. Przewlekła nefrotoksyczność spowodowana IFO dotyczy 30–60% dzieci leczonych tym cytostatykiem [73, 99, 106]. W wynikach większości badań podkreśla się, że najczęstszą manifestacją kliniczną nefrotoksyczności IFO jest dysfunkcja cewek proksymalnych, rzadziej obniżenie GFR, które może być wtórne do uszkodzenia cewek [73, 99]. W wielu przypadkach dysfunkcja cewek jest bezobjawowa [51], a najpoważniejsze manifestacje kliniczne uszkodzenia cewek, takie jak krzywica hipofosfatemiczna i PRTA, dotyczą 5–25% pacjentów [86, 101, 105, 106].

CTX znany jest z małej nefrotoksyczności. Może mieć bezpośredni wpływ na cewki nerkowe skutkując retencją wody. Jednym z głównych skutków ubocznych CTX jest krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego. Czynnikiem przyczynowym jest akroleina, która powstaje w czasie aktywacji leku w systemie P-450 w hepatocytach. Mesna ma zdolność wiązania akroleiny i skutecznie zapobiega krwotocznym zapaleniom pęcherza moczowego [112].

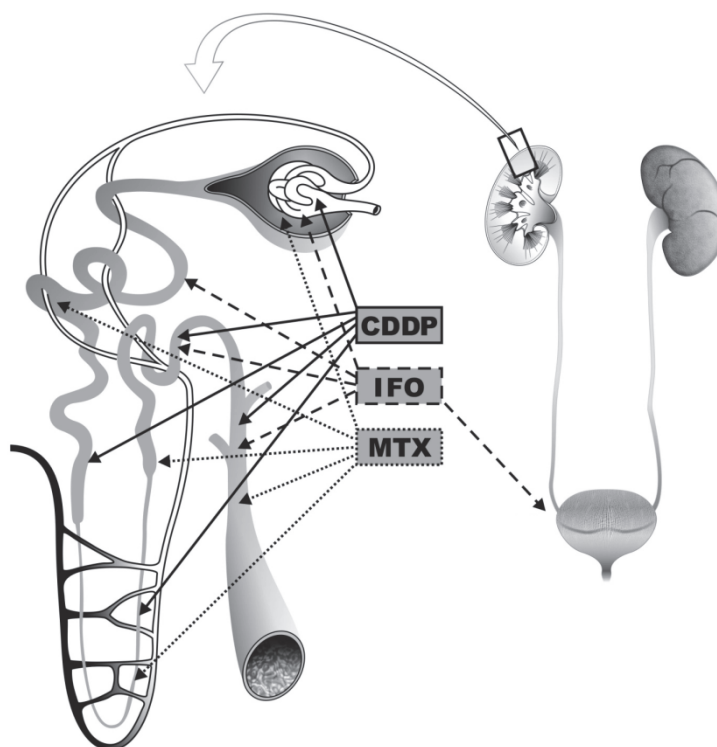
Tabela 1. Porównanie nefrotoksyczności karboplatyny (CBDCA), cisplatyny (CDDP), ifosfamid (IFO) i metotreksatu (MTX) [112, 113, 114]

	CBDCA	CDDP	IFO	MTX
Główne miejsce uszkodzenia	Komórki cewek nerkowych	Segment S3 cewki proksymalnej Pętla Henlego Cewka dalsza Cewka zbiorcza	Segment S1 cewki proksymalnej	Światło cewek nerkowych
Mechanizm uszkodzenia	Oddziaływanie na układ naczyniowy kłębuszka Apoptoza i nekroza komórek cewek nerkowych	Zaburzenia układów transportujących Apoptoza i nekroza komórek cewek nerkowych Uszkodzenie mitochondriów	Uszkodzenie cewkowych protein transportowych przez metabolity IFO Utrata ATP w wyniku wiązania się metabolitów IFO z mitochondrialnym DNA Zablokowanie procesów regeneracji komórek w wyniku połączenia się metabolitów IFO z jądrowym DNA Zablokowanie przez metabolity IFO mechanizmów zależnego od sodu transportu fosforanów w komórkach cewek nerkowych	Krystalizacja w kwaśnym środowisku moczu, zagrożenie Ci-ARF Zaburzenia oporu naczyń doprowadzających kłębuszka Zmniejszenie perfuzji nerek Bezpośrednie uszkodzenie kłębuszka Bezpośrednia tubulotoksyczność

	CBDCA	CDDP	IFO	MTX
Manifestacja kliniczna	Obniżenie wartości eGFR Hipomagnezemia	Hipomagnezemia (90% pacjentów), hipokaliemia, hipokalcemia spowodowane cewkową utratą jonów Poliuria i zespół utraty soli Obniżenie eGFR (30% pacjentów) AKI PChN (8% pacjentów)	Bezobjawowe izolowane cewkowe utraty glukozy, fosforanów, potasu, wodorowęglanów Proteinuria Enzymuria Kwasica cewkowa proksymalna Krzywica hipofosfatemiczna Ustalony zespół Fanconiego z lub bez metabolicznej choroby kości Zaburzenia wzrastania Moczówka nerkopochodna Obniżenie eGFR AKI PChN (11% pacjentów)	Ci-ARF

	CBDCA	CDDP	IFO	MTX
Czynniki ryzyka	<p>Wiek (dzieci starsze)</p> <p>Dawka kumulacyjna</p> <p>Leczenie skojarzone (IFO)</p> <p>Inne leki nefrotoksyczne</p> <p>Upřednio przeprowadzone usunięcie nerki</p> <p>Nadciśnienie tętnicze</p>	<p>Upřednie lub współistniejące choroby nerek</p> <p>Leczenie skojarzone</p> <p>Inne leki nefrotoksyczne</p> <p>Wielkość dawki kumulacyjnej</p> <p>CDDP</p> <p>Odwodnienie</p> <p>Hipoalbuminemia</p> <p>Nadciśnienie tętnicze</p> <p>Upřednio przeprowadzona nefrektomia</p> <p>Nerka w polu napromieniań $D_g \geq 15$ Gy</p>	<p>Dawka kumulacyjna (> 80 g/m²)</p> <p>Młody wiek dziecka (< 3 lat) dla tubulopatii</p> <p>Wiek młodzieńcy dziecka dla obniżenia eGFR</p> <p>Leczenie skojarzone (CDDP)</p> <p>Obecność wcześniejszej dysfunkcji nerek</p> <p>Upřednio przeprowadzone usunięcie nerki</p> <p>Nacieczenie nowotworowe nerki</p> <p>Nerka w polu napromieniań $D_g \geq 15$ Gy</p>	<p>Odwodnienie</p> <p>Istniejące już wcześniej uszkodzenie nerek</p> <p>Zaburzenia metaboliczne (kwasica)</p> <p>Leczenie skojarzone cytotstatykami o udokumentowanej nefrotoksyczności</p> <p>Nerka pojedyncza</p> <p>Nerka w polu napromieniań</p>

	CBDCA	CDDP	IFO	MTX
Leczenie cytoprotekcyjne	Podanie właściwej dawki leku zależnej od eGFR (wzór Newella, Calverta)	Masywne nawadnianie Diureza osmotyczna Uzupełnianie niedoborów magnezu i wapnia Wydłużenie czasu infuzji Podzielenie podawanej dawki Amifostyna (Ethyo [®]) Acetylocysteina D-metionina Selen Witamina E Liposomalna postać cisplatyny (lipoplatyna)	Masywne nawadnianie Podaż mesny Podzielenie podawanej dawki	Masywne nawadnianie Alkalizacja Monitorowanie stężenia Folinian wapnia (Leucovorin [®]) Karboksypeptydaza (CPDG ₂)
Odlęgle następstwa	PChN (trwale obniżenie eGFR)	PChN (eGFR może ulec poprawie, defekty cewkowe mogą się utrzymywać)	PChN (defekty cewkowe i obniżenie eGFR mogą mieć charakter postępujący) Przewlekłe defekty cewkowe	PChN (obniżenie eGFR, albuminuria)



Rycina 1. Najczęstsze miejsca uszkodzenia nefronu przez wybrane, najbardziej nefrotoksyczne cytostatyki

Porównując nefrotoksyczność CBDCA, CDDP, IFO i MTX, należy podkreślić, że wymienione leki mogą spowodować uszkodzenie wszystkich elementów nefronu, zarówno kłębuszków, jak i cewek nerkowych, śródmiąższu oraz naczyń doprowadzających kłębuszka (ryc. 1). Trzeba jednak pamiętać, że głównym zaburzeniem wynikającym z uszkodzenia cewek proksymalnych przez CDDP jest hipomagnezemia [51, 74]. Chociaż IFO może powodować uszkodzenie cewek proksymalnych o różnorodnej manifestacji biochemicznej, subklinicznej i klinicznej (zespół Fanconiego), hipomagnezemia jest obserwowana bardzo rzadko. Sugeruje to istnienie zasadniczych różnic dotyczących miejsca uszkodzenia i komórkowych mechanizmów nefrotoksyczności powodowanej przez każdy z omawianych cytostatyków [106]. Podstawowym mechanizmem nefrotoksyczności MTX jest precypitacja jego kryształów oraz metabolitu 7-OH-MTX w kwaśnym pH moczu i towarzyszące jej uszkodzenie cewek. Obecnie stosowane protokoły podaży MTX wyeliminowały jego krystalizację, jednak nie dokonały tego całkowicie w przypadku jego nefrotoksyczności. W dalszym ciągu problemem pozostaje wpływ MTX na naczynia kłębuszka oraz bezpośrednie działanie cytotoksyczne na komórki cewek [1, 7, 117, 119]. Zasadnicze różnice dotyczące nefrotoksyczności CBDCA, CDDP, IFO i MTX przedstawiono w tabeli 1.

Największe ryzyko nefrotoksyczności stanowi leczenie skojarzone, ponieważ połączenie IFO i CDDP zwiększa ryzyko uszkodzenia nerek [30, 88]. Wyniki badania Ferrari i wsp., które obejmowało prospektywną ocenę funkcji nerek u 43 pacjentów z mięsakiem kościopochodnym leczonych IFO, CDDP i MTX, wykazały, że 21 na 43 pacjentów miało obniżony eGFR, u 15 na 43 współistniejący z glikozurią, u 14 na 43 z proteinurią oraz u 11 na 43 z obniżonym progiem nerkowym dla fosforanów ($TmP/GFR < 1 \text{ mmol/l}$) [30].

Podsumowując, ciężka i odległa nefrotoksyczność to poważne, ale rzadko występujące działanie niepożądane prowadzonego leczenia przeciwnowotworowego u dzieci. Najczęściej jest spowodowana podażą niektórych cytostatyków, zwłaszcza CDDP i IFO [51, 102, 103]. Istotne znaczenie ma jej wczesne rozpoznanie i leczenie. Ocena funkcji nerek u pacjentów po zakończonym leczeniu przeciwnowotworowym stanowi ważny element postępowania diagnostycznego umożliwiającą wczesne rozpoznanie działań niepożądanych prowadzonej terapii. Stosowanie w terapii onkologicznej nefrotoksycznych cytostatyków jest zaliczane do czynników inicjujących (bezpośrednio zapoczątkowujących) uszkodzenie nerek, a zatem do czynników ryzyka rozwoju PChN [92]. Pewne kontrowersje budzi sposób oceny funkcji nerek u dzieci. Mimo że w 1993 roku opublikowano opracowany przez Skinnera i wsp. [104, 106] standaryzowany protokół badań dla oceny nefrotoksyczności cytostatyków u dzieci oraz system oceny przewlekłej nefrotoksyczności spowodowanej IFO i CDDP, nie udało się osiągnąć jednolitych zasad kontroli nefrologicznej u pacjentów po zakończonym leczeniu przeciwnowotworowym. Powszechnie dyskutowany jest standard oceny nefrologicznej pacjentów onkologicznych. Odpowiedni dobór wykonywanych badań powinien pozwolić na wczesne rozpoznanie dysfunkcji nerek oraz umożliwić zastosowanie właściwego leczenia.

Znajomość czynników ryzyka, mechanizmów oraz obrazu klinicznego nefrotoksyczności omawianych leków cytostatycznych wpływa na wczesne rozpoznanie tego powikłania, warunkuje odpowiednie prowadzenie i leczenie pacjentów oraz umożliwia zastosowanie odpowiednich procedur chroniących nerki przed uszkodzeniem.

1.3. Przewlekła choroba nerek (PChN) u pacjentów po zakończonym leczeniu przeciwnowotworowym

W 2002 roku National Kidney Foundation (NKF) opublikowała zalecenia dotyczące zasad rozpoznania, oceny, klasyfikacji oraz stratyfikacji przewlekłej choroby nerek [125]. Zde-

finiowanie PChN spowodowało nowe spojrzenie na dzieci i młodych dorosłych wyleczonych z choroby nowotworowej, która jest wymieniana wśród potencjalnych czynników ryzyka PChN [126]. Klasyfikacja uwzględnia ocenę filtracji kłębuszkowej, obecność zmian w badaniach obrazowych nerek, ocenę albuminurii, białkomoczu oraz nadciśnienia tętniczego. Określone kryteria stały się podstawą podziału PChN na poszczególne stadia choroby [125]. Wprowadzenie jednolitych kryteriów pozwalających ocenić stopień zaawansowania choroby nerek stworzyło wspólną płaszczyznę porozumiewania się między lekarzami różnych specjalności opiekującymi się tym samym pacjentem.

U większości osób z PChN w ich naturalnym przebiegu dochodzi do stopniowego zmniejszenia filtracji kłębuszkowej. Proces ten przebiega stopniowo, począwszy od okresu choroby, w którym filtracja pozostaje w granicach prawidłowych, do etapu choroby, w którym obserwuje się jej znaczne obniżenie. Podstawą nowego podziału chorób nerek jest wartość GFR oraz obecność lub brak cech uszkodzenia nerek.

Zgodnie z omawianymi wyżej wytycznymi PChN określa się na podstawie:

- odchyłeń od normy w zakresie czynności i/lub budowy nerek utrzymujących się ponad 3 miesiące, z prawidłową lub upośledzoną filtracją kłębuszkową, rozpoznawanych na podstawie bezpośredniej obecności zmian morfologicznych w narządzie oraz obecności odchyłeń od normy we krwi i/lub moczu, jak również w badaniach obrazowych;
- obniżenia filtracji kłębuszkowej poniżej $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ powierzchni ciała (pc.) utrzymującego się dłużej niż 3 miesiące z lub bez innych odchyłeń wymienionych w punkcie A [125].

Przy ustaleniu stadium PChN u danego chorego bierze się pod uwagę zarówno wartość eGFR, jak i obecność innych wskaźników wskazujących na uszkodzenie narządu. Przewlekłą chorobę nerek u osoby z prawidłowym eGFR można rozpoznać, jeżeli wyniki innych badań dodatkowych wskazują na uszkodzenie narządu. Stwierdzenie wyłącznie obniżonej wartości filtracji kłębuszkowej poniżej $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ pc. jest podstawą do rozpoznania PChN niezależnie od tego, czy u danej osoby stwierdza się odchylenia w innych badaniach dodatkowych [125]. Dlatego przy ustalaniu danego stadium PChN bezwzględnie trzeba wziąć pod uwagę nie tylko wielkość GFR, ale także obecność lub brak odchyłeń od normy w pozostałych badaniach dodatkowych. Uszkodzenie nerek może się wyrażać w odchyleniach od normy w zakresie budowy i czynności nerki, jak również zmian w składzie krwi, moczu oraz w osadzie moczu. Wymienionym odchyleniom od normy w pierwszym stadium choroby nie musi towarzyszyć obniżenie GFR, a nawet niekiedy obserwuje się jego wzrost.

Do niedawna powszechnie stosowanym parametrem do oceny wydolności nerek i monitorowania przebiegu PChN było stężenie kreatyniny w surowicy. Obecnie zgodnie z zaleceniami NKF samo stężenie kreatyniny w surowicy nie powinno być używane do oceny funkcji nerek – uważa się bowiem, że oszacowywanie GFR jest najlepszym ogólnym wskaźnikiem funkcji nerek i zaleca równania Schwartza [94] lub Counahana-Barratta [10, 20, 70] do oceny GFR u dzieci [47, 127]. W 2009 roku zaktualizowano równanie Schwartza, które oszacowuje GFR w następujący sposób: $eGFR [ml/min/1,73 m^2] = 0,413 \times \text{wzrost [cm]}/\text{stężenie kreatyniny w surowicy [mg/dl]}$ [60, 96, 97].

W praktyce klinicznej nie dąży się do określenia wartości GFR metodami „złotego standardu” – klirensiem izotopowym, klirensiem inuliny czy klirensiem ioheksolu, które ze względu na uciążliwość i trudności związane z ich wykonaniem nie są powszechnie przeprowadzane [39, 40].

Obecnie uważa się, że wszystkie dzieci z grupy ryzyka PChN powinny mieć oszacowany GFR. Diagnozowanie PChN tylko i wyłącznie na podstawie stężenia kreatyniny osocza nie pozwala dostrzec zjawiska hiperfiltracji i uniemożliwia wczesne rozpoznanie PChN. Zbyt późne rozpoznanie PChN prowadzi do wystąpienia objawów przewlekłej niewydolności nerek i uniemożliwia skuteczne leczenie nefroprotektoryjne. Zasadniczym postępowaniem leczniczym w PChN u dzieci powinno być spowolnianie progresji choroby i/lub eliminacja albo modyfikacja czynników ryzyka [47, 56, 85, 127].

1.4. Białka o niskiej masie cząsteczkowej (LMWP) w ocenie funkcji nerek u dzieci

Nerkowa regulacja homeostazy w zakresie objętości i składu płynów ustrojowych zachodzi w dwóch ściśle ze sobą powiązanych procesach czynnościowych: filtracji kłębuszkowej i cewkowego transportu składników przesącza kłębuszkowego. Trwałe zmniejszenie GFR jest składową PChN. Defekty cewkowe, prowadząc do określonych zaburzeń homeostazy, są przyczyną charakterystycznych objawów klinicznych tubulopatii. Mogą mieć charakter przejściowy lub trwałe, mogą dotyczyć zaburzeń transportu cewkowego pojedynczego lub grupy składników przesącza kłębuszkowego.

Za najlepszy wskaźnik funkcji filtracyjnej nerek obecnie uważa się bezpośrednie określenie wartości GFR [44, 47, 56, 127]. U dzieci najczęściej w praktyce klinicznej do oceny

wartości GFR stosuje się wzór Schwartza, uwzględniający stężenie kreatyniny w surowicy i wzrost dziecka [94].

W ostatnich latach do oceny funkcji kłębuszków nerkowych wykorzystuje się białka o niskiej masie cząsteczkowej (LMWP), których stężenie w surowicy krwi wzrasta wraz z obniżeniem czynności filtracyjnej nerek [32, 42, 87]. Białka o niskiej masie cząsteczkowej stanowią grupę białek osocza filtrowanych w kłębuszkach i katabolizowanych w cewkach [62]. Uważa się, że zmiany stężenia w surowicy LMWP mogą być szybszym i czulszym wskaźnikiem upośledzenia filtracji kłębuszkowej niż wzrost stężenia mocznika i kreatyniny [38].

Do LMWP należą aneksyna V, α_1 -mikroglobulina (α_1M), białko komórek Clara (CC16), białko wiążące retinol (RBP), β_2 -mikroglobulina (β_2M), cystatyna C (Cys C), lizozym oraz lipokalina związana z żelatynazą neutrofilii (NGAL) [64]. Spośród nich największą rolę w diagnostyce chorób nerek przypisuje się Cys C. Białko to jest uważane za czuły wykładnik funkcji filtracyjnej nerek, szczególnie dla stanów chorobowych przebiegających z nieznacznym obniżeniem filtracji kłębuszkowej. Uważa się, że stężenie Cys C lepiej niż stężenie kreatyniny w osoczu odzwierciedla przesączanie kłębuszkowe, szczególnie u chorych we wczesnych stadiach PChN [2, 45, 59, 95]. Ostatnie lata są okresem rozwoju badań nad zastosowaniem Cys C do oszacowywania GFR [3, 4, 44, 96]. Cystatyna C znalazła również zastosowanie w monitorowaniu funkcji nerek u dzieci z chorobą nowotworową [8, 12, 40, 55, 58].

W 2003 roku Filler wykazał, że oszacowanie GFR na podstawie wzoru wyrażającego zależność między stężeniem Cys C [mg/l] w surowicy a GFR:

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

służy jego lepszej ocenie u dzieci niż GFR szacowane wzorem Schwartza [31]. Wydaje się, że szacowanie wzorem Fillera pozwala na szybsze rozpoznanie obniżenia GFR, a zatem wczesnych stadiów PChN.

W 2009 roku Schwartz opublikował nowe równanie do oszacowywania GFR u dzieci z PChN. Nowy wzór uwzględnia stężenia kreatyniny, Cys C oraz azotu mocznikowego w surowicy i jest zalecany do oceny eGFR u dzieci z PChN:

$$\text{eGFR} = 39,1 \times (\text{wz}/\text{c}_{\text{kr}})^{0,516} \times (1,8/\text{c}_{\text{Cys C}})^{0,294} \times (30/\text{BUN})^{0,169} \times p \times (\text{wz}/1,4)^{0,188}$$

gdzie: wz – wzrost [m], c_{kr} – stężenie kreatyniny w surowicy [mg/dl], $c_{\text{Cys C}}$ – stężenie cystatyny C w surowicy [mg/l], BUN – stężenie całkowitego azotu mocznika w surowicy [mg/dl], $p = 1,099$ dla płci męskiej, dla żeńskiej $p = 1$ [96, 97]

Od wielu lat trwają poszukiwania nowych wskaźników funkcji nerek [25, 72]. Wśród nich zainteresowania badaczy budzi NGAL, która jest uznanym markerem wczesnej diagnostyki AKI, a jej znaczenie porównuje się do roli troponiny w diagnostyce wczesnego uszkodzenia mięśnia sercowego [24]. Pewne nadzieje są związane z zastosowaniem NGAL w diagnostyce oraz monitorowaniu przebiegu PChN [13, 25, 72].

1.5. Rola badania USG w diagnostyce PChN

Nieprawidłową budowę i strukturę nerek można stwierdzić w badaniach obrazowych. Do oceny obrazu nerek u pacjentów z podejrzeniem PChN NKF rekomenduje ultrasonografię (USG), pyelografię dożylną, tomografię komputerową, rezonans magnetyczny i badania izotopowe. Ze zrozumiałych względów najczęściej przeprowadzanym badaniem obrazowym w praktyce klinicznej jest USG. National Kidney Foundation zaleca, aby badanie USG nerek zawierało ogólną ocenę obrazu nerek, ich echogeniczności, wielkości, porównanie wielkości obydwu nerek, ocenę obecności blizn oraz badanie układu naczyniowego nerki metodą Dopplera. Ogólna ocena obrazu nerek w USG pozwala stwierdzić obecność wapnicy nerek lub pojedynczych kamieni, wodonercza, torbieli. Stwierdzenie małych, hiperechogennych nerek wskazuje ogólnie na PChN. Obecność dużych nerek pozwala rozpoznać guzy nerek, naciekanie nerek w przebiegu na przykład schorzeń limfoproliferacyjnych lub schorzenia powodujące zespół nefrotyczny. Nieprawidłowa wielkość, różnice w wielkości obydwu nerek oraz obecność blizn sugerują schorzenia naczyniowe, urologiczne lub cewkowo-śródmiąższowe, które mogą być spowodowane kamicą lub infekcją. Badanie metodą Dopplera unaczynienia nerek może być użyteczne w rozpoznaniu zakrzepicy żył nerkowych [128]. Podwyższone echo kory jest niespecyficznym, ale czułym wskaźnikiem chorób kłębuszków, śródmiąższu i naczyń nerkowych. Poza nieprawidłowościami struktury nerek w badaniu USG ujętymi w wytycznych Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) [128] opisuje się inne cechy ultrasonograficzne sugerujące uszkodzenie nerek – zatarcie zróżnicowania korowo-rdzeniowego oraz hiperechogenne obwódki wokół piramid [75].

Uważa się, że obecność hiperechogennych obwódek wokół piramid jest wynikiem dysfunkcji cewkowych [75].

Badanie USG umożliwia wykonanie pomiarów długości nerki, grubości śródmiąższu nerki, szerokości miedniczki nerkowej oraz moczowodów oraz oceny przepływów w naczy-

niach nerkowych [123]. Pomiar długości odgrywa ważną rolę przy ustalaniu rozpoznania wielu chorób nerek [27].

2. CELE PRACY

Przeprowadzone i prezentowane w rozprawie badania miały odpowiedzieć na pytania:

1. jak często i jakie zaburzenia funkcji nerek stwierdza się u dzieci i młodych dorosłych wyleczonych z choroby nowotworowej?
2. w jakich grupach chorych i z jakim rozpoznaniem najczęściej dochodzi do zaburzeń funkcji nerek?
3. w jaki sposób najlepiej można ocenić funkcję nerek u pacjentów po zakończonym leczeniu przeciwnowotworowym?
4. jaki powinien być standard oceny nefrologicznej wykonywanej przez onkologa u dziecka i młodego dorosłego po zakończonym leczeniu choroby nowotworowej w odniesieniu do aktualnej wiedzy o PChN?

W celu udzielenia odpowiedzi na te pytania podjęto próbę:

1. oceny funkcji filtracyjnej nerki na podstawie szacowania GFR u dzieci i młodych dorosłych po zakończonym leczeniu przeciwnowotworowym;
2. oceny stężeń cystatyny C w surowicy jako wykładnika czynności filtracyjnej nerki i poszukiwania wskaźników ultrasonograficznych uszkodzenia nerki u wyleczonych z nerczaka zarodkowego;
3. oceny GFR i występowania PChN u pacjentów po zakończonym leczeniu nerczaka zarodkowego;
4. wykazania, że u pacjentów z nerczakiem zarodkowym zaburzenie funkcji nerek spowodowane jest nie tylko faktem posiadania mniejszej liczby nefronów – przez porównanie funkcji nerek u wyleczonych z nerczaka zarodkowego i u pacjentów z jednostronną agenezją nerki (URA) (zdrowa jedyna nerka);
5. poszukiwania nowych wskaźników zaburzeń funkcji nerek poprzez ocenę stężeń cystatyny C (Cys C), β_2 -mikroglobuliny (β_2M) oraz NGAL w surowicy i w moczu u dzieci i młodych dorosłych wyleczonych z choroby nowotworowej jako wskaźników zaburzeń filtracji kłębuszkowej i uszkodzenia cewkowego.

3. PACJENCI I METODY

Wszystkie projekty badawcze stanowiące podstawę opublikowanych prac, będących przedmiotem niniejszej rozprawy, uzyskały pozytywną zgodę Niezależnej Komisji Bioetycznej do spraw Badań Naukowych przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym (dawniej Akademii Medycznej w Gdańsku).

3.1. Pacjenci

Charakter i czas realizowanych prac badawczych spowodował, że każda stanowiła oddzielne badanie innej populacji chorych. Szczegółową charakterystykę badanych populacji zawarto w poszczególnych pracach wchodzących w skład rozprawy habilitacyjnej. Badania oceniające filtrację kłębuszkową przeprowadzono u dzieci i młodych dorosłych po zakończonym leczeniu przeciwnowotworowym będących pod opieką Poradni Onkologii Dziecięcej i Poradni Hematologii Dziecięcej Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Ocenę GFR metodą izotopową przeprowadzono tylko w grupie chorych z nerczakiem zarodkowym. W badaniu porównującym funkcję nerek u osób wyleczonych z nerczaka zarodkowego i u osób z agenezją oznaczenia wykonano u dzieci i młodych dorosłych objętych opieką Poradni Onkologii Dziecięcej Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku oraz Poradni Nefrologii Dziecięcej Specjalistycznego Zespołu Opieki Zdrowotnej Nad Matką i Dzieckiem w Gdańsku. W badaniu dotyczącym LMWP oznaczenia dodatkowo wykonano również u pacjentów z rozpoznaniem nerczaka zarodkowego, którzy byli leczeni w Klinice Onkologii i Hematologii Dziecięcej Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Bydgoszczy.

Oznaczenia stężeń kreatyniny, BUN, białka c-reaktywnego (CRP), Cys C, β_2 M w surowicy i w moczu przeprowadzono w Centralnym Laboratorium Klinicznym Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku. Stężenia NGAL w surowicy i moczu oraz aktywność enzymatyczną N-acetyl- β -glukozaminidazy (NAG) oznaczono w Katedrze Żywienia Klinicznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Oznaczenia klirensów izotopowych przeprowadzono w Zakładzie Medycyny Nuklearnej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Kryteria włączenia i wyłączenia zostały ujęte w każdej z przeprowadzonych prac.

3.2. Badania diagnostyczne

3.2.1. Ocena GFR

Wartość filtracji kłębuszkowej określono następującymi metodami:

– klirensem kwasu dwuetylenotrójaminopięciooctowego znakowanego technetem (^{99m}Tc -DTPA) mierzonym jako aktywność ^{99m}Tc w surowicy, godzinę i trzy godziny po dożylnym podaniu izotopu, uzyskane wyniki przeliczono na $1,73 \text{ m}^2$ pc. [82, 83];

– wzorem Schwartza:

$$e\text{GFR}_{\text{Sch}} [\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2] = W \times (wz/c_{\text{kre}}),$$

gdzie W dla wieku 2–12 lat wynosi 0,55, dla dojrzewających dziewcząt 0,55, dla dojrzewających chłopców 0,7, wz – wzrost ciała [cm], c_{kr} – stężenie kreatyniny w surowicy krwi [mg/dl] [94];

– wzorem zaproponowanym przez Fillera:

$$\log(\text{GFR}_{\text{Filler}}) = 1,962 + [1,123 \times \log(1/c_{\text{Cys C}})]$$

gdzie: $c_{\text{Cys C}}$ – stężenie cystatyny C w surowicy [mg/l] [31];

– nowym równaniem Schwartza dla dzieci z PChN:

$$e\text{GFR} = 39,1 \times (wz/c_{\text{kr}})^{0,516} \times (1,8/c_{\text{Cys C}})^{0,294} \times (30/\text{BUN})^{0,169} \times p \times (wz/1,4)^{0,188}$$

gdzie: wz – wzrost [m], c_{kr} – stężenie kreatyniny w surowicy [mg/dl], $c_{\text{Cys C}}$ – stężenie cystatyny C w surowicy [mg/l], BUN – stężenie całkowitego azotu mocznikowego w surowicy [mg/dl], $p = 1,099$ dla płci męskiej, dla żeńskiej $p = 1$ [96].

3.2.2. Badania laboratoryjne

Stężenia kreatyniny w surowicy krwi i w moczu oznaczano metodą kolorymetryczną według Jaffe [mg/dl].

Stężenie azotu mocznikowego we krwi [mg/dl] było mierzone modyfikowaną metodą enzymatyczną według Talke'a i Schuberta.

Stężenia Cys C [mg/l] w surowicy i w moczu oznaczano metodą nefelometryczną PENIA przy użyciu zestawu firmy Dade Behring (Marburg, Niemcy), stężenia β_2 M [mg/l] w surowicy i w moczu – metodą immunoturbidymetryczną, używając zestawu Quantia β_2 -microglobulin firmy BLOKIT S.A. (Barcelona, Hiszpania), stężenia NGAL [μ g/l] były mierzone we krwi i w moczu metodą immunoenzymatyczną przy użyciu testu NGAL ELISA Kit produkowanego przez firmę BIOPORTO Diagnostics (Gentofte, Dania) zgodnie z instrukcją producenta. Stężenie albumin w moczu oznaczano metodą immunologiczną przy użyciu zestawu MULTIGENT Abbott Laboratories (Wiesbaden, Niemcy). Aktywność NAG [IU/l] mierzono metodą kolorymetryczną według Maruhn, której procedurę wykonania opracowano w Zakładzie Żywienia Klinicznego i Dietetyki Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego [65].

Oznaczone w moczu parametry przedstawiono jako stężenia oraz jako ilorazy ich stężeń i stężeń kreatyniny w moczu. Za wartości graniczne przyjęto: dla stężeń albumin w porcji moczu wartość 20 mg/l, dla wskaźnika ACR (wskaźnik wydalania albumin z moczem w przeliczeniu na 1 g kreatyniny) wartość 30 mg/g kreatyniny [47], dla stężeń β_2 M 0,32 mg/l, dla BCR (wskaźnik wydalania β_2 -mikroglobuliny z moczem w przeliczeniu na mol kreatyniny) < 0,04 g/mol kreatyniny [42], dla stężeń Cys C 0,18 mg/l, dla CCR (wskaźnik wydalania cystatyny C z moczem w przeliczeniu na mol kreatyniny) 11,3 mg/mol kreatyniny [46]. Za wartość graniczną aktywności NAG przyjęto wartość 6,0 IU/g kreatyniny [65].

Wszyscy pacjenci włączeni do próby mieli wykonane badanie ogólne moczu z oceną osadu moczu. U żadnego dziecka w czasie badania nie stwierdzono zakażenia układu moczowego (ocena badania ogólnego moczu z osadem).

3.2.3. Badanie ultrasonograficzne

U każdego dziecka z nerczakiem zarodkowym wykonano USG układu moczowego.

Badania USG przeprowadzono w Pracowni Ultrasonografii Kliniki Nefrologii i Nadciśnienia Dzieci i Młodzieży Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego przy użyciu aparatu GE Logic 500 (GE Medical Systems, Waukesha, WI, Stany Zjednoczone). Wszystkie badania były wykonane przez tego samego lekarza, panowały takie same dla każdego pacjenta warunki, każdego badano w pozycji leżącej na plecach. Wszyscy badani byli poinformowani o tym, żeby nie pić żadnych płynów na godzinę przed badaniem.

U każdego badanego dokonano ultrasonograficznej oceny pojedynczej nerki (wielkość i echostruktura miąższu) z uwzględnieniem cech uszkodzenia nerki stwierdzanych w obrazie USG rekomendowanych przez NKF takich jak: wapnica nerki, torbiele, wodonercze, kamienie, wielkość nerki, blizny [128]. Oceniono również obecność hiperechogennych obwódek wokół piramid uznawanych za ultrasonograficzną cechę uszkodzenia nerek [75].

Długość każdej nerki była odnoszona do wartości referencyjnych długości nerki uwzględniających płeć dziecka oraz centyl wzrostu. Posługiwano się wartościami referencyjnymi długości nerki opracowywanymi przez Dinkela i wsp. [27]. Dla celów badania długość nerki przedstawiono jako procent oczekiwanej, uznawanej za prawidłową, długości nerki. Hipertrofię nerki zdefiniowano na podstawie długości przekraczającej 100% wartości referencyjnych odnoszących się do płci i centyla wzrostu. Metoda pomiaru grubości śródmiaższu (*parenchyma thickness*) każdej nerki była standaryzowana dla wszystkich pacjentów. Grubość śródmiaższu definiowano jako odległość między torebką nerki i marginesem echa miedniczki nerki. Była ona oceniona w dwóch płaszczyznach dla każdej z nerek. Obliczono średnią wartość grubości śródmiaższu dla każdej z nerek oraz wartość wskaźnika grubość śródmiaższu/długość nerki. Przepływ krwi w nerce oceniono w opcjach *power Doppler* i *color Doppler*. Dla każdego pacjenta obliczono wskaźnik oporu naczyniowego:

$$RI = (V_{\max} - V_{\min})/V_{\max}$$

gdzie: RI – wskaźnik oporu naczyniowego, V_{\max} – skurczowa prędkość maksymalna [cm/s], V_{\min} – rozkurczowa prędkość minimalna [cm/s] [116, 123].

3.2.4. Pomiar ciśnienia tętniczego

Ciśnienie tętnicze było mierzone u każdego dziecka metoda osłuchową przy użyciu standardowego sfingomanometru i stetoskopu zgodnie z wytycznymi oceny zawartymi w *The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents* [71]. Każdy pacjent miał wykonany trzykrotny pomiar ciśnienia tętniczego. Wyliczono średnie wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego dla każdej osoby biorącej udział w badaniu. Wyniki porównano z wartościami referencyjnymi zgodnie z płcią, wiekiem i wzrostem.

4. OMÓWIENIE WYNIKÓW BADAŃ

W pracy I pt. *Does antineoplasm treatment decrease the glomerular filtration rate in children?* przeprowadzono ocenę czynności filtracyjnej nerki u 127 dzieci i młodych dorosłych (68 dziewcząt i 59 chłopców) w wieku od 27 do 245 miesięcy, którzy pomyślnie zakończyli leczenie onkologiczne z powodu nerczaka zarodkowego (grupa 1, $n = 34$), białaczek i chłoniaków (grupa 2, $n = 58$) oraz innych niż nerczak zarodkowy guzów litych (grupa 3, $n = 35$) [111]. U każdego pacjenta oznaczono stężenie kreatyniny w surowicy i w moczu, stężenie Cys C w surowicy, albuminurię i CRP oraz wykonano badanie ogólne moczu z oceną osadu oraz posiew moczu. Wartość filtracji kłębuszkowej oszacowano dwiema metodami: klasycznym wzorem Schwartza i wzorem Fillera.

Zasadniczym odkryciem prezentowanych badań było wykazanie, że u pacjentów leczonych z powodu nerczaka zarodkowego oraz innych guzów litych stwierdza się niższy eGFR w porównaniu z dziećmi, które przebyły leczenie onkologiczne z powodu białaczek i chłoniaków. Szczególną grupę wśród pacjentów onkologicznych stanowią dzieci z rozpoznaniem nerczaka zarodkowego ze względu na fakt pierwotnego zajęcia nerki przez nowotwór. Wydaje się, że upośledzenie funkcji nerek w nerczaku zarodkowym może mieć różne przyczyny. Oprócz leczenia chirurgicznego (najczęściej wykonywane jest całkowite usunięcie nerki), dodatkowo u dzieci z nerczakiem płodowym współistnieją inne czynniki uszkadzające nerkę – chemio- i radioterapia, zastosowanie których może skutkować pogorszeniem funkcji pozostawionej nerki. W wyniku choroby i leczenia chorzy rozwijają strukturalne i czynnościowe zmiany w jedynej nerce. Powszechnie obserwowanymi zjawiskami są: rozwój przerostu wyrównawczego oraz zmiany w zakresie czynności filtracyjnej nerki. Przewlekła hiperfiltracja stanowi czynnik, który może prowadzić do uszkodzenia nerek i zaburzeń ich czynności. U dzieci z innymi guzami litymi niż nerczak zarodkowy zwiększenie stężenia Cys C oraz zmniejszenie stopnia filtracji kłębuszkowej oszacowanego wzorem Schwartza (GFR_{Sch}) i Fillera (GFR_{Filler}) najprawdopodobniej są spowodowane nefrotoksycznością zastosowanej chemioterapii. W leczeniu guzów litych wieku dziecięcego stosuje się cytostatyki o udowodnionej nefrotoksyczności, takie jak: CDDP, CBDCA, IFO, CTX i MTX. Wyniki przeprowadzonych badań nie wykazały zaburzeń filtracji kłębuszkowej u dzieci, które pomyślnie zakończyły leczenie schorzeń onkohematologicznych [111]. W tej grupie chorych w porównaniu z dwiema pozostałymi (nerczaki zarodkowe i inne guzy lite) stwierdzono najniższe stężenia Cys C w surowicy krwi oraz największe wartości GFR_{Sch} i GFR_{Filler} . Krawczuk-

Rybak i wsp. wykazali prawidłowe wartości stężeń Cys C i kreatyniny w surowicy u dzieci, które zakończyły leczenie z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) [54, 55]. Podobnie Yetgin i wsp. u dzieci po zakończonym leczeniu ALL nie stwierdzili nieprawidłowości w zakresie stężeń kreatyniny w surowicy krwi, natomiast wykazali obniżenie wartości klirensu kreatyniny u 19% badanych pacjentów [122].

Zaskakuje fakt, że dzieci, które pomyślnie zakończyły leczenie przeciwnowotworowe z powodu schorzeń onkohematologicznych, nie wykazują zaburzeń filtracji kłębuszkowej. Należy pamiętać, że w tej grupie znajdują się dzieci z rozpoznaniem ostrych białaczek limfoblastycznych i nielimfoblastycznych oraz chłoniaków nieziarniczych, a więc najbardziej narażone na wystąpienie ostrego uszkodzenia nerek w okresie intensywnej chemioterapii. Uszkodzenie nerek w tej grupie chorych może być spowodowane nacieczeniem nowotworowym tego narządu, zespołem lizy guza, zastosowaną chemioterapią, leczeniem wspomagającym (antybiotykoterapia, leczenie przeciwgrzybicze) czy też zaburzeniami perfuzji nerki, na przykład w przebiegu ciężkiego zakażenia.

Należy podkreślić, że czynność filtracyjną nerki w prezentowanym badaniu oceniano na podstawie stężeń kreatyniny i Cys C w surowicy oraz oszacowując GFR wzorami Fillera i Schwartza. Różnice w filtracji kłębuszkowej między badanymi grupami wykazała analiza stężeń Cys C w surowicy oraz wartości eGFR. Oceny czynności filtracyjnej nerki na podstawie wartości stężeń Cys C oraz kreatyniny w surowicy u pacjentów, którzy zakończyli leczenie z powodu nowotworów złośliwych, dokonali Bárdi i wsp. [9], wykazując znamienne wyższe stężenia Cys C i kreatyniny w surowicy krwi oraz obniżone wartości GFR w grupie dzieci z nerczakiem zarodkowym. Jednak włączenie do grupy badanych dializowanego od 7 lat pacjenta ze schyłkową niewydolnością nerek miało niewątpliwy wpływ na uzyskane przez tych autorów wyniki.

Przedstawione w pracy I badanie dotyczyło jednolitej grupy pacjentów z nerczakiem zarodkowym – dzieci nieobciążonych wadami układu moczowo-płciowego ani zakażeniem układu moczowego, u wszystkich usunięto jedną nerkę. Podsumowując, wykazano, że pacjenci z rozpoznaniem nerczaka zarodkowego oraz innych guzów litych mają mniejszą wartość eGFR w porównaniu z dziećmi ze schorzeniami onkohematologicznymi. Należy zatem stwierdzić, że spośród wszystkich nowotworów wieku dziecięcego te grupy pacjentów są predysponowane do rozwoju PChN, co lokuje je w grupie ryzyka PChN i determinuje konieczność objęcia ich stałą kontrolą nefrologiczną.

Pacjenci z rozpoznaniem nerczaka zarodkowego po radykalnym usunięciu jednej nerki stanowią szczególną grupę wśród dziecięcych pacjentów onkologicznych. Kolejne badania dotyczyły oceny funkcji nerki u tych chorych.

Drugie badanie, przedstawione w pracy II pt. *Cystatin C and parenchymal thickness/kidney length ratio in Wilms tumor survivors*, dotyczyło dzieci i młodych dorosłych po zakończonym leczeniu nerczaka zarodkowego i było związane z poszukiwaniem nowych ultrasonograficznych wskaźników uszkodzenia nerek [107]. Badaniami objęto 26 pacjentów: 13 dziewcząt i 13 chłopców poddanych jednostronnej nefrektomii z powodu nerczaka zarodkowego. Funkcję filtracyjną nerki oceniano na podstawie stężeń Cys C i kreatyniny w surowicy krwi oraz eGFR oszacowanego klasycznym wzorem Schwartza. Badanie ultrasonograficzne obejmowało ocenę obrazu nerki, pomiary długości nerki i grubości śródmiąższu nerki, obliczenia wartości wskaźnika grubość śródmiąższu/długość nerki oraz oceny przepływów w naczyniach nerkowych. Długość każdej nerki była odnoszona do wartości referencyjnych długości nerki uwzględniających płeć dziecka oraz percentyl wzrostu. Posługiwano się wartościami referencyjnymi długości nerki opracowywanymi przez Dinkela [27]. Grubość śródmiąższu była oceniona na podstawie 2 pomiarów (brano pod uwagę średnią). Obliczono wartość wskaźnika grubość śródmiąższu/długość nerki (średnią wartość grubości śródmiąższu podzielono przez wartość długości nerki). Przepływ krwi w nerce oceniono w opcjach *power Doppler* i *color Doppler*. Dla każdego pacjenta określono wartość $RI = (V_{max} - V_{min})/V_{max}$. Pacjentów podzielono na 2 grupy: A i B. Za podstawę podziału przyjęto wartość stężenia Cys C w surowicy krwi wynoszącą 0,95 mg/l, które jest uznawana za najwyższą prawidłową wartość przedstawianą w literaturze [34]. Grupa A (n = 15) składała się z pacjentów z prawidłowymi wartościami stężeń Cys C w surowicy, grupa B (n = 11) – z chorych z podwyższonymi stężeniami Cys C w surowicy.

Badane grupy nie różniły się wiekiem, stężeniem kreatyniny w surowicy, czasem obserwacji, wiekiem w czasie rozpoznania choroby nowotworowej oraz przerostem nerki. Stwierdzono różnice istotne statystycznie między grupą A i B w odniesieniu do wskaźnika grubość śródmiąższu/długość nerki, który był istotnie wyższy w grupie A ($p = 0,008$). Dzieci bez podwyższonego stężenia Cys C w surowicy miały istotnie wyższy wskaźnik grubość śródmiąższu/długość nerki. Przerost nerki korelował ze stężeniem Cys C w surowicy w obydwu grupach (dla grupy A: $r = 0,46$, $p < 0,05$; dla grupy B: $r = 0,4$, $p < 0,05$) i z eGFR ocenionym wzorem Schwartza w grupie B ($r = -0,44$; $p < 0,05$), jak również ze stężeniem kreatyniny w grupie B ($r = 0,42$; $p < 0,05$). Wyniki badania ujawniły, że przerost je-

dynej nerki jest związany z zaburzeniem jej funkcji. Zatem wbrew powszechnemu przekonaniu przerost nerki nie jest oznaką dobrej kompensacji. Ponadto wykazano, że wskaźnik grubość śródmiąższu/długość nerki jest niższy u dzieci z wyższym stężeniem Cys C w surowicy. Wiadomo że warstwa śródmiąższu to część nerki, w której zlokalizowana jest większość nefronów. Zatem można uznać, że grubość warstwy śródmiąższu pośrednio może być wykładnikiem liczby czynnych nefronów. Hipotetycznie, postępujące stwardnienie kłębuszków może prowadzić do zmniejszenia grubości śródmiąższu nerki. Relatywnie niższy wskaźnik grubość śródmiąższu/długość nerki w grupie B może być wyrazem stwardnienia (*sclerosis*) niektórych nefronów i postępującej redukcji zdolnych do życia kłębuszków. Zgodnie z wytycznymi K/DOQI podstawą rozpoznania PChN jest stwierdzenie nieprawidłowości lub wskaźników uszkodzenia nerki w odniesieniu do badań krwi, moczu lub badań obrazowych [125]. W wytycznych KDOQI nie zostały precyzyjnie określone nieprawidłowości w badaniach obrazowych, które determinują rozpoznanie PChN. Niniejsze wyniki sugerują, że zmniejszający się wskaźnik grubość śródmiąższu/długość nerki może być wczesnym ultrasonograficznym wskaźnikiem uszkodzenia nerki u pacjentów po zakończonym leczeniu nerczaka zarodkowego. Należy domniemać, że liczba przypadków uszkodzenia nerek u dzieci po leczeniu nerczaka zarodkowego może być większa niż przedstawiana we wcześniej opublikowanych pracach. Uzyskane wyniki badania pozwoliły na sformułowanie następujących wniosków: Cys C ujawnia upośledzenie funkcji filtracyjnej nerki u pacjentów, którzy mieli dobrą funkcję nerki ocenianą stężeniem kreatyniny i eGFR oszacowanym wzorem Schwartz, przerost nerki jest związany z zaburzeniem funkcji tego narządu, a wskaźnik grubość śródmiąższu/długość nerki można uznać za wczesny ultrasonograficzny wskaźnik upośledzenia funkcji nerki u pacjentów po zakończonym leczeniu przeciwnowotworowym. Istotnym zagadnieniem jest określenie, jakiego postępowania wymaga ta grupa chorych. Pacjenci po zakończonym leczeniu z powodu nerczaka zarodkowego wymagają szczególnego spojrzenia lekarzy pierwszego kontaktu oraz specjalistycznej opieki nefrologicznej. Pojawia się również pytanie, czy w tych przypadkach konieczne jest leczenie, które zapobiegnie progresji zaburzeń funkcji nerek.

Praca III pt. *Glomerular filtration rate and prevalence of chronic kidney disease in Wilms' tumour survivors* dotyczy oceny czynności filtracyjnej nerki u 32 pacjentów z nerczakiem zarodkowym po zakończonym leczeniu choroby nowotworowej i występowania PChN w tej grupie chorych [108]. Wartość GFR oznaczono za pomocą klirensu izotopowego (^{99m}Tc -DTPA) oraz oszacowywano wzorem Schwartz, Fillera i nowym równaniem Schwartz dla dzieci z PChN. Uszkodzenie nerek było określone również na podstawie β_2 -

mikroglobulinurii i albuminurii, oceny badania ogólnego moczu i osadu oraz zmian w badaniu USG. Wykazano, że nowe równanie Schwartza dla dzieci z PChN lepiej oszacowuje GFR niż wzory Fillera i klasyczny Schwartza. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między eGFR badanym klirensem ^{99m}Tc -DTPA a eGFR oszacowanym nowym równaniem Schwartza dla dzieci z PChN ($p = 0,55$). Stwierdzono różnice istotne między eGFR badanym klirensem ^{99m}Tc -DTPA a eGFR oszacowanym klasycznym wzorem Schwartza ($p < 0,0001$) oraz wzorem Fillera ($p < 0,0001$). Wartość GFR $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \text{ pc.}$ ocenioną klirensem ^{99m}Tc -DTPA stwierdzono u 14 na 32 pacjentów, nowym równaniem Schwartza dla dzieci z PChN – u 11 na 32, klasycznym wzorem Schwartza – u 1 na 32, u żadnego pacjenta nie stwierdzono jej wzorem Fillera. Zwiększone wydalanie albumin i $\beta_2\text{M}$ w moczu wykazano odpowiednio u 22% i 9,4% badanych. Cechy uszkodzenia nerek w badaniu USG stwierdzono u 43% badanych. Zgodnie z wytycznymi KDOQI [125] PChN w I stadium rozpoznano u 18 na 32 chorych (u 10 z cechami uszkodzenia nerek, u 8 bez), w stadium II – u 14 osób po zakończonym leczeniu nerczaka zarodkowego (u 6 z cechami uszkodzenia nerek, u 8 bez). Należy podkreślić, że u ponad 30% wyleczonych z nerczaka zarodkowego mimo prawidłowego eGFR stwierdza się inne cechy uszkodzenia nerek (nieprawidłowości w badaniu USG oraz w badaniach laboratoryjnych), co zgodnie z wytycznymi KDOQI [125] upoważnia do rozpoznania PChN. Dyskusyjnym jest rozpoznanie PChN w grupie pacjentów po zakończonym leczeniu nerczaka zarodkowego z prawidłową funkcją i prawidłowym obrazem USG jedynej nerki. W niniejszej pracy ostatecznie przychyłono się do poglądu, że ta grupa chorych ze względu na brak jednej nerki spełnia określone przez KDOQI kryteria rozpoznania PChN.

Praca IV pt. *Renal function and solitary kidney disease – Wilms tumour survivors versus unilateral renal agenesis* przedstawia wyniki badania, w którym porównano funkcję pojedynczej nerki w grupie pacjentów z nerczakiem zarodkowym po usunięciu nerki oraz w grupie pacjentów z jednostronną agenezją nerki (URA) [110]. Wszystkie elementy leczenia potencjalnie mogą mieć odległy wpływ na funkcję pojedynczej nerki u pacjentów wyleczonych z nerczaka zarodkowego [23]. Chcąc wykazać wpływ innych czynników, poza samym usunięciem nerki, na funkcję jedynej nerki u pacjentów wyleczonych z nerczaka zarodkowego, poszukiwałam odpowiedniej grupy porównawczej wśród pacjentów z jedyną nerką. Pod względem patofizjologicznym odpowiednie warunki dla takiej grupy spełniałyby osoby w tym samym wieku, które straciły nerkę w wyniku wypadku lub urazu. Takich pacjentów pediatrycznych jest niewiele – do utraty nerki u dziecka w wyniku wypadku lub urazu dochodzi bardzo rzadko. Dlatego porównano wybrane wskaźniki funkcji jedynej nerki u dzieci

z nerczakiem zarodkowym i u pacjentów z URA. Dzieci z URA nie stanowią doskonałej grupy odniesienia. Osoby z URA mają w sposób wrodzony zredukowaną liczbę nefronów, która jest znanym czynnikiem ryzyka rozwoju hiperfiltracji oraz wynikającego z niej uszkodzenia nerki [98]. Dostępne dane z literatury nie precyzują liczby nefronów w jedynej nerce u osoby z agenezją. Znana jest teoria, że dzieci, które utraciły nerkę w czasie życia płodowego, mogą mieć opóźnione wyłączenie nefrogenyzy i w związku z tym pojedyncza nerka osób z URA może zawierać dodatkowe nefrony [121]. Ostatnio opublikowane doniesienia oparte na nowej stereotaktycznej technice pomiaru podają, że liczba nefronów w jednej nerce u osób z 2 nerkami waha się od 200 tysięcy do 1,8 miliona [17, 50]. Zatem dokładna liczba nefronów w jedynej nerce u osób z URA nie jest znana i prawdopodobnie wykazuje pewną zmienność osobniczą. Podstawowym założeniem prezentowanej pracy była weryfikacja hipotezy badawczej zakładającej, że funkcja jedynej nerki u pacjentów wyleczonych z nerczaka zarodkowego ze względu na przebyte leczenie przeciwnowotworowe jest zaburzona w większym stopniu niż funkcja nerki u osób z URA. Badaniem objęto 30 pacjentów z nerczakiem zarodkowym po jednostronnym usunięciu nerki i zakończonym leczeniu przeciwnowotworowym oraz 17 dzieci z URA potwierdzoną badaniem USG oraz scyntyografią i/lub urografią. Badane grupy nie różniły się płcią, wiekiem, wzrostem, masą ciała i wskaźnikiem masy ciała. Wartość GFR oszacowano klasycznym wzorem Schwartza, wzorem Fillera oraz nowym równaniem Schwartza dla dzieci z PChN. Oznaczono stężenia Cys C, β_2 M, NGAL i CRP w surowicy oraz wydalanie albumin, Cys C, β_2 M, NGAL i NAG w moczu. Wykazano, że badane grupy nie różnią się między sobą wykładnikami funkcji filtracyjnej nerki – eGFR oraz stężeniami LMWP w surowicy krwi. W grupie osób z URA stwierdzono większe wydalanie B2M w moczu, wskaźnika uszkodzenia cewek proksymalnych, w porównaniu z chorymi wyleczonymi z nerczaka zarodkowego. Nadciśnienie tętnicze częściej dotyczyło pacjentów po zakończonym leczeniu nerczaka zarodkowego (grupa pacjentów wyleczonych z nerczaka zarodkowego 23% v. grupa osób z URA 3%).

Praca V, ostatnia z ujętych w rozprawie, pt. *Renal function and low molecular weight proteins (cystatin C, β_2 -microglobulin, neutrophil gelatinase-associated lipocalin) in children and young adults cancer survivors*, dotyczyła możliwości wykorzystania LMWP w ocenie funkcji nerek u dzieci i młodych dorosłych po przebytym leczeniu onkologicznym [109]. Celem pracy była weryfikacja hipotezy badawczej zakładającej, że u dzieci i młodych dorosłych po zakończonym leczeniu choroby nowotworowej najbardziej upośledzoną filtrację kłębusz-

kową stwierdza się u pacjentów z nerczakiem zarodkowym, a dysfunkcje cewkowe u osobników z guzami litymi. Badaniami objęto 144 osoby (płeć żeńska 73, płeć męska 71) w wieku 2–26 lat, które zakończyły leczenie onkologiczne z powodu chorób nowotworowych wieku dziecięcego. Pacjentów podzielono na 3 grupy: L (białaczki i chłoniaki, n = 45), W (nerczak zarodkowy, n = 52) oraz S (guzy lite inne niż nerczak zarodkowy, n = 47). U każdego dziecka oszacowano GFR klasycznym wzorem Schwartza, wzorem Fillera oraz nowym równaniem Schwartza dla dzieci z PChN, oznaczono stężenia Cys C, β_2 M, NGAL i CRP w surowicy, określono wydalanie Alb, Cys C, β_2 M, NGAL z moczem oraz wykonano badanie ogólne moczu, a także przeprowadzono ocenę ciśnienia tętniczego. Podstawowym odkryciem wynikającym z przeprowadzonych badań było stwierdzenie, że najniższą wartość filtracji kłębuszkowej stwierdza się w grupie osób wyleczonych z guzów litych w porównaniu z osobami wyleczonymi z chłoniaków i białaczek oraz z nerczaka zarodkowego. Zastosowanie nowego równania Schwartza dla pacjentów z PChN ujawniło różnice w eGFR między 3 grupami; najniższy eGFR stwierdzono w grupie osób wyleczonych z guzów litych (grupa S), niższy w grupie osób wyleczonych z nerczaka zarodkowego (grupa W), prawidłowy w grupie osób wyleczonych z białaczek i chłoniaków (grupa L). Najwyższe stężenia Cys C stwierdzono w grupie S, β_2 M i NGAL w grupach S i W. Największą albuminurię oraz największe wydalanie Cys C, β_2 M, NGAL i NAG stwierdzono w grupie S. Uzyskane wyniki nie potwierdziły zakładanej hipotezy badawczej. Najniższy eGFR oraz dysfunkcje cewkowe stwierdzono w grupie S, co pozwala stwierdzić, że u dzieci i młodych dorosłych chemioterapia z zastosowaniem takich cytostatyków jak IFO, CBDCA, CDDP jest główną przyczyną obniżenia eGFR oraz zaburzeń czynności cewek nerkowych. Leczenie stosowane w nerczaku zarodkowym w tej grupie wiekowej w mniejszym stopniu wpływa na czynność filtracyjną nerki. Ocena znaczenia Cys C, β_2 M, NGAL w diagnostyce zaburzeń czynności filtracyjnej nerki oraz zaburzeń cewkowych u dzieci i młodych dorosłych wyleczonych z choroby nowotworowej wymaga dalszych badań. Wyniki przeprowadzonego badania nie wykazały kluczowej roli NGAL w diagnostyce przewlekłego uszkodzenia nerek.

Prezentowane powyżej badania mają swoje ograniczenia, które zostały omówione przy każdym z nich – podstawowym jest relatywnie mała liczebność badanych grup, która wynika z populacyjnej częstości zachorowań na nowotwory złośliwe wieku dziecięcego. Drugim ograniczeniem prezentowanych badań jest ocena funkcji filtracyjnej nerki na podstawie oszacowywania GFR, a nie metody „złotego standardu” – klirensu izotopowego, klirensu inuliny czy klirensu ioheksolu, które ze względu na uciążliwość i trudności związane z ich wykonaniem nie są powszechnie przeprowadzane. Ocenę czynności filtracyjnej nerki na podstawie

klirensu ^{99m}Tc -DTPA wykonano tylko w badaniu w pracy III *Glomerular filtration rate and prevalence of chronic kidney disease in Wilms' tumour survivors* [108]. Należy pamiętać, że wzory szacujące GFR mają pewne istotne ograniczenia. Najpowszechniej stosowany w praktyce klinicznej, zalecany przez NKF, wzór Schwartza oparty na stężeniu kreatyniny w surowicy – parametru zależnego od wpływu wielu czynników, takich jak masa mięśniowa, dieta – zawyża eGFR.

Dodatkowo pacjenci z nerczakiem zarodkowym stanowili grupy niejednorodne pod kątem prowadzonego leczenia przeciwnowotworowego – wśród badanych były dzieci leczone cytostatykami o udowodnionej nefrotoksyczności (IFO, CBDCA, CTX), niektórzy pacjenci były napromieniani na łożę po guzie, u niektórych przeprowadzono radioterapię obejmującą całą jamę brzuszną. Czynniki te uniemożliwiły uzyskanie jednoznacznej odpowiedzi na pytanie: jaki jest wpływ chemio- i radioterapii na czynność jedynej nerki u pacjentów z nerczakiem zarodkowym po zakończonym leczeniu przeciwnowotworowym.

Należy podkreślić, że dzieci i młodzi dorośli po zakończonym leczeniu przeciwnowotworowym wymagają stałego, systematycznego monitorowania funkcji nerek w celu wczesnego rozpoznania przewlekłej choroby nerek i możliwie wczesnego wdrożenia leczenia nefroprotekcijnego.

5. WNIOSKI

Wyniki przeprowadzonych badań pozwalają na sformułowanie następujących wniosków:

1. wśród wszystkich pacjentów onkologicznych w grupie ryzyka rozwoju PChN są chorzy z rozpoznaniem nerczaka zarodkowego oraz pozanerkowych guzów litych, co determinuje konieczność objęcia ich stałą kontrolą nefrologiczną;
2. podstawowa ocena funkcji nerek u pacjentów po zakończonym leczeniu przeciwnowotworowym powinna być oparta na szacowaniu GFR, określeniu białkomoczu, ocenie obrazu nerek w badaniu USG oraz pomiarze ciśnienia tętniczego;
3. cystatyna C ujawnia zaburzenia czynności nerek u pacjentów, którzy mieli prawidłową czynność nerek ocenianą stężeniem kreatyniny lub eGFR oszacowanym wzorem Schwartz'a;
4. wskaźnik grubość śródmiąższu/długość nerki może stać się wczesnym ultrasonograficznym wskaźnikiem uszkodzenia nerki u dzieci, które zakończyły leczenie z powodu nerczaka zarodkowego;
5. nowe równanie Schwartz'a do oszacowywania GFR u dzieci z PChN uwzględniające stężenia kreatyniny, Cys C oraz azotu mocznikowego w surowicy daje dokładniejsze wartości eGFR w odniesieniu do klirensu ^{99m}Tc -DTPA;
6. mimo prawidłowych wartości eGFR ocenianych ^{99m}Tc -DTPA pacjenci po zakończonym leczeniu nerczaka zarodkowego wykazują inne cechy uszkodzenia nerek;
7. pacjenci z jedną nerką po zakończonym leczeniu nerczaka zarodkowego mają taki sam wskaźnik filtracji kłębuszkowej jak osoby z jednostronną agenezją nerki, osoby z agenezją wykazują większe wydalanie β_2 -mikroglobuliny z moczem;
8. u pacjentów po zakończonym leczeniu choroby nowotworowej Cys C, NGAL i $\beta_2\text{M}$ oznaczane w surowicy ujawniają zaburzenia filtracji kłębuszkowej i mogą być użytecznymi wskaźnikami czynności filtracyjnej nerki, a oznaczane w moczu – dysfunkcji cewkowych

6. PODSUMOWANIE

Wprowadzenie w 2002 roku nowej klasyfikacji PChN na podstawie oceny wartości eGFR oraz zdefiniowanie jej czynników ryzyka zwróciło uwagę na problem uszkodzenia nerek i pozwoliło zidentyfikować pacjentów zagrożonych PChN. Zgodnie z wytycznymi KDOQI choroba nowotworowa jest zaliczana do potencjalnych czynników ryzyka PChN. Spośród dzieci i młodych dorosłych wyleczonych z choroby nowotworowej największe ryzyko rozwoju PChN dotyczy pacjentów z rozpoznaniem nerczaka zarodkowego i pozanerkowych guzów litych. Dzieci z nerczakiem zarodkowym w wyniku choroby i prowadzonego leczenia w większości posiadają jedną nerkę, pacjenci z pozanerkowymi guzami litymi są leczeni cytotetykami o udowodnionej nefrotoksyczności, takimi jak: CDDP, IFO i CBDCA. Dzieci po zakończonym leczeniu z powodu białaczek i chłoniaków mają prawidłową funkcję nerek. Wyniki przeprowadzonych badań pozwalają stwierdzić, że u dzieci i młodych dorosłych po zakończonym leczeniu przeciwnowotworowym upośledzenie czynności filtracyjnej nerki i zaburzenia funkcji cewek nerkowych dotyczą przede wszystkim pacjentów z nerczakiem zarodkowym i pozanerkowymi guzami litymi, co lokuje ich w grupach zwiększonego ryzyka rozwoju PChN. Ponadto uzyskane wyniki uzasadniają konieczność opracowania standardów oceny nefrologicznej przeprowadzanej u pacjentów po zakończonym leczeniu choroby nowotworowej w czasie kontroli onkologicznej. Każde dziecko objęte opieką onkologiczną powinno mieć przeprowadzoną ocenę ciśnienia tętniczego, oznaczone stężenie kreatyniny w surowicy i eGFR oszacowany wzorem Schwartza, wykonane badanie ogólne moczu z oceną osadu i albuminurii oraz przeprowadzoną w badaniu USG ocenę nerki/nerek. W grupach ze szczególną predyspozycją do rozwoju PChN należy rozważyć ocenę funkcji filtracyjnej na podstawie stężeń cystatyny C w surowicy i oszacowywania eGFR wzorem Fillerera i nowym równaniem Schwartza dla dzieci z PChN, co pozwala na dokładniejsze określenie eGFR oraz ocenę funkcji cewek na podstawie wybranych parametrów. Należy jednak pamiętać, że podstawą oceny filtracji kłębuszkowej u dzieci zgodnie z obowiązującymi wytycznymi KDOQI nadal pozostaje eGFR oszacowany klasycznym wzorem Schwartza. Diagnozowanie PChN tylko i wyłącznie na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy nie pozwala dostrzec zjawiska hiperfiltracji i nie powinno być codzienną praktyką lekarską. Każde dziecko z wykrytą PChN powinno być skierowane do poradni nefrologicznej i objęte specjalistyczną opieką nefrologiczną. Konieczne są dalsze badania oceniające czynność nerek u pacjentów po

zakończonym leczeniu choroby nowotworowej, aby określić częstość występowania i przebieg PChN w tej grupie chorych.

7. PIŚMIENICTWO

1. Abelson H.T., Fosburg M.T., Beardsley G.P., Goorin A.M., Gorka C., Link M., Link D.: Methotrexate-induced renal impairment: clinical studies and rescue from systemic toxicity with high-dose leucovorin and thymidine. *J. Clin. Oncol.* 1983, 1, 3, 208–216.
2. Andersen T.B., Eskild-Jensen A., Frøkiær J., Brøchner-Mortensen J.: Measuring glomerular filtration rate in children; can cystatin C, replace established methods? A review. *Pediatr. Nephrol.* 2009, 24, 5, 929–941.
3. Andersen T.B., Jødal L., Boegsted M., Erlandsen E.J., Morsing A., Frøkiær J., Brøchner-Mortensen J.: GFR prediction from cystatin C and creatinine in children: effect of including body cell mass. *Am. J. Kidney Dis.* 2012, 59, 1, 50–57.
4. Andersen T.B., Jødal L., Erlandsen E.J., Morsing A., Frøkiær J., Brøchner-Mortensen J.: Detecting reduced renal function in children: comparison of GFR-models and serum markers. *Pediatr. Nephrol.* 2012, Sep. 4 [Epub ahead of print].
5. Ariceta G., Rodriguez-Soriano J., Vallo A., Navajas A.: Acute and chronic effects of cisplatin therapy on renal magnesium homeostasis. *Med. Pediatr. Oncol.* 1997, 28, 1, 35–40.
6. Audard V., Larousserie F., Grimbert P., Abtahi M., Sotto J.J., Delmer A., Boue F., Nochy D., Brousse N., Delarue R., Remy P., Ronco P., Sahali D., Lang P., Hermine O.: Minimal change nephrotic syndrome and classical Hodgkin's lymphoma: report of 21 cases and review of the literature. *Kidney Int.* 2006, 69, 12, 2251–2260.
7. Balis F.M., Holcenberg J.S., Blaney S.M.: General principles of chemotherapy. W: Pizzo A.P., Poplack D. (red.): *Principles and practice of pediatric oncology*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002, 237–308.
8. Bárdi E., Bobok I., Oláh A.V., Oláh E., Kappelmayer J., Kiss C.: Cystatin C is a suitable marker of glomerular function in children with cancer. *Pediatr. Nephrol.* 2004, 19, 10, 1145–1147.
9. Bárdi E., Oláh A.V., Bartyik K., Endreffy E., Jenei C., Kappelmayer J., Kiss C.: Late effects on renal glomerular and tubular function in childhood cancer survivors. *Pediatr. Blood Cancer* 2004, 43, 6, 668–673.
10. Barratt T.M., Chantler C., Lederman S., Rigden S.P.: Assessment of renal function. *Am. J. Kidney Dis.* 1986, 7, 4, 347–349.

11. Bleyer W.A.: The clinical pharmacology of methotrexate: new applications of an old drug. *Cancer* 1978, 41, 1, 36–51.
12. Blufpand H.N., Tromp J., Abbink F.C., Stoffel-Wagner B., Boumann A.A., Schouten-van Meeteren A.Y., van Wijk J.A., Kaspers G.J., Bökenkamp A.: Cystatin C more accurately detects mildly impaired renal function than creatinine in children receiving treatment for malignancy. *Pediatr. Blood Cancer* 2011, 57, 2, 262–267.
13. Bolignano D., Lacquaniti A., Coppolino G., Campo S., Arena A., Buemi M.: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin reflects the severity of renal impairment in subjects affected by chronic kidney disease. *Kidney Blood Press. Res.* 2008, 31, 4, 255–258.
14. Brenner B.M., Mackenzie H.S.: Nephron mass as a risk factor for progression of renal disease. *Kidney Int. Suppl.* 1997, 63, S124–S127.
15. Brock P.R., Kolioukas D.E., Barratt T.M., Yeomans E., Pritchard J.: Partial reversibility of cisplatin nephrotoxicity in children. *J. Pediatr.* 1991, 118, 4, 531–534.
16. Buemi M., Fazio M.R., Bolignano D., Coppolino G., Donato V., Lacquaniti A., Mondello S., Buemi A., Allegra A.: Renal complications in oncohematologic patients. *J. Investig. Med.* 2009, 57, 8, 892–901.
17. Chevalier R.L.: When is one kidney not enough? *Kidney Int.* 2009, 76, 5, 475–477.
18. Chevalier R.L., Forbes M.S.: Generation and evolution of atubular glomeruli in the progression of renal disorders. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008, 19, 2, 197–206.
19. Ciarimboli G., Ludwig T., Lang D., Pavenstädt H., Koepsell H., Piechota H.J., Haier J., Jaehde U., Zosowsky J., Schlatter E.: Cisplatin nephrotoxicity is critically mediated via the human organic cation transporter 2. *Am. J. Pathol.* 2005, 167, 6, 1477–1484.
20. Counahan R., Chantler C., Ghazali S., Kirkwood B., Rose F., Barratt T.M.: Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children. *Arch. Dis. Child.* 1976, 51, 11, 875–878.
21. Cummings B.S., Schnellmann R.G.: Cisplatin-induced renal cell apoptosis: caspase 3 – dependent and independent pathways. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002, 302, 1, 8–17.
22. Davison A.M.: Renal diseases associated with malignancies. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001, 16, suppl 6, 13–14.
23. Daw N.C., Gregornik D., Rodman J., Marina N., Wu J., Kun E.L., Jenkins J.J., McPherson V., Wilimas J., Jones D.P.: Renal function after ifosfamide, carboplatin

- and etoposide (ICE) chemotherapy, nephrectomy and radiotherapy in children with wilms tumor. *Eur. J. Cancer* 2009, 45, 1, 99–106.
24. Devarajan P.: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin – an emerging troponin for kidney injury. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008, 23, 12, 3737–3743.
 25. Devarajan P.: The use of targeted biomarkers for chronic kidney disease. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2010, 17, 6, 469–479.
 26. Di Cataldo A.D., Palumbo M., Pittalá D., Renis M., Schiliró G., Russo A., Ragusa R., Mollica F., Li Volti S.: Deletions in the mitochondrial DNA and decrease in the oxidative phosphorylation activity of children with Fanconi syndrome, secondary to antineoplastic therapy. *Am. J. Kidney Dis.* 1999, 34, 1, 98–106.
 27. Dinkel E., Ertel M., Dittrich M., Peters H., Berres M., Schulte-Wissermann H.: Kidney size in childhood. Sonographical growth charts for kidney length and volume. *Pediatr. Radiol.* 1985, 15, 1, 38–43.
 28. English M.W., Skinner R., Pearson A.D.J., Price L., Wyllie R., Craft A.W.: Dose related nephrotoxicity of carboplatin in children. *Br. J. Cancer* 1999, 81, 2, 336–341.
 29. Esiashvili N., Chiang K-Y., Hasselle M.D., Bryant C., Riffenburgh R.H., Paulino A.C. Renal toxicity in children undergoing total body irradiation for bone marrow transplant. *Radiother. Oncol.* 2009, 90, 2, 242–246.
 30. Ferrari S., Pieretti F., Verri E., Tolentinis L., Cesari M., Versari M., Zolezzi C., Lamanna G., Bacci G.: Prospective evaluation of renal function in pediatric and adult patients treated with high-dose ifosfamide, cisplatin and high-dose metotrexate. *Anticancer Drugs* 2005, 16, 7, 733–738.
 31. Filler G., Lepage N.: Should Schwartz formula for estimation of GFR be replaced by cystatin C formula. *Pediatr. Nephrol.* 2003, 18, 10, 981–985.
 32. Filler G., Priem F., Lepage N., Sinha P., Vollmer I., Clark H., Keely E., Matzinger M., Akbari A., Althaus H., Jung K.: β -trace protein, cystatin C, β_2 -mikroglobulin, and creatinine compared for detecting impaired glomerular filtration rates in children. *Clin. Chem.* 2002, 48, 5, 729–736.
 33. Finkel K.W., Foringer J.R.: Renal disease in patients with cancer. *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 2007, 3, 12, 669–678.
 34. Fischbach M., Graff V., Terzic J., Bergere V., Oudet M., Hamel G.: Impact of age on reference values for serum concentration of cystatin C in children. *Pediatr. Nephrol.* 2002, 17, 2, 104–106.

35. Fotino S.: The solitary kidney: a model of chronic hyperfiltration in humans. *Am. J. Kidney Dis.* 1989, 13, 2, 88–98.
36. Fuchs T.C., Hewitt P.: Biomarkers for drug-induced renal damage and nephrotoxicity – an overview for applied toxicology. *A.A.P.S. J. Semin.* 2011, 13, 4, 615–631.
37. Fuchs T.C., Hewitt P.: Preclinical perspective of urinary biomarkers for the detection of nephrotoxicity: what we know and what we need to know. *Biomark. Med.* 2011, 5, 6, 763–769.
38. Gernand W.: Wykorzystanie cystatyny C w diagnostyce laboratoryjnej chorób nerek. *Badania i diagnoza* 2002, 8, 11, 81–84.
39. Gibson P., Shamma A., Cada M., Licht C., Gupta A.A. The role of Tc-99m-DTPA nuclear medicine GFR studies in pediatric solid tumor patients. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2012, Jul 2 [Epub ahead of print].
40. Grönroos M.H., Jahnukainen T., Irjala K., Härkönen R., Hurme S., Möttönen M., Salmi T.T.: Comparison of glomerular function tests in children with cancer. *Pediatr. Nephrol.* 2008, 23, 5, 797–803.
41. Grönroos M.H., Jahnukainen T., Möttönen M., Perkkiö M., Irjala K., Salmi T.T.: Long-term follow-up of renal function after high-dose methotrexate treatment in children. *Pediatr. Blood Cancer* 2008, 51, 4, 535–539.
42. Guignard J.P., Santos F.: Laboratory investigations. W: *Pediatric Nephrology*, Avner E.D., Harmon W.E., Niaudet P. (red.), vol. 21, Philadelphia, USA, Lippincott Williams & Wilkins, 2004, 399–424.
43. Hanigan M.H., Devarajan P.: Cisplatin nephrotoxicity: molecular mechanisms. *Cancer Ther.* 2003, 1, 47–61.
44. Herget-Rosenthal S., Bökenkamp A., Hofmann W.: How to estimate GFR – serum creatinine, serum cystatin C or equations? *Clin. Biochem.* 2007, 40, 3–4, 153–161.
45. Herget-Rosenthal S., Trabold S., Pietruck F., Holtmann M., Philipp T., Kribben A.: Cystatin C: efficacy as screening test for reduced glomerular filtration rate. *Am. J. Nephrol.* 2000, 20, 2, 97–102.
46. Herget-Rosenthal S., van Wijk J.A., Bröcker-Preuss M., Bökenkamp A.: Increased urinary cystatin C reflects structural and functional renal tubular impairment independent of glomerular filtration rate. *Clin. Biochem.* 2007, 40, 13–14, 946–951.
47. Hogg R.J., Furth S., Lemley K.V., Portman R., Schwartz G.J., Coresh J., Balk E., Lau J., Levin A., Kausz A.T., Eknoyan G., Levey A.S.: National Foundation’s Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Clinical Practice Guidelines for Chronic

- Kidney Disease in Children and Adolescents: Evaluation, Classification, and Stratification. *Pediatrics*. 2003, 111, 6, 1416–1421.
48. Howard S.C., Jones D.P., Pui C.-H.: The tumor lysis syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2011, 364, 19, 1844–1854.
 49. Hoy W.E., Bertram J.F., Denton R.D., Zimanyi M., Samuel T., Hughson M.D.: Nephron number, glomerular volume, renal disease and hypertension. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2008, 17, 3, 258–265.
 50. Hughson M., Farris A.B. 3rd, Douglas-Denton R., Hoy W.E., Bertram J.F.: Glomerular number and size in autopsy kidneys: the relationship to birth weight. *Kidney Int.* 2003, 63, 6, 2113–2122.
 51. Jones D.P., Spunt S.L., Green D., Springate J.E.: Renal late effects in patients treated for cancer in childhood: a report from the Children’s Oncology Group. *Pediatr. Blood Cancer* 2008, 51, 6, 724–731.
 52. Kintzel P.E.: Anticancer drug-induced kidney disorders. *Drug Saf.* 2001, 24, 1, 19–38.
 53. Kleber M., Cybulla M., Bauchmüller K., Ihorst G., Koch B., Engelhardt M.: Monitoring of renal function in cancer patients: an ongoing challenge for clinical practice. *Ann. Oncol.* 2007, 18, 5, 950–958.
 54. Krawczuk-Rybak M., Kuźmich M., Kozłowska K., Wysocka J., Kitszel A., Łuczyński W.: Ocena czynności nerek po zakończeniu leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci. *Med. Wieku Rozwoj.* 2001, 5, 3 Suppl. 1, 43–54.
 55. Krawczuk-Rybak M., Kuźmich M., Wysocka J.: Renal function during and after treatment for acute lymphoblastic leukemia in children. *Pediatr. Nephrol.* 2005, 20, 6, 782–785.
 56. Król E., Rutkowski B. Przewlekła choroba nerek – klasyfikacja, epidemiologia i diagnostyka. *Forum Nefrol.* 2008, 1, 1, 1–6.
 57. Lajer H., Daugaard G.: Cisplatin and hypomagnesemia. *Cancer Treat. Rev.* 1999, 25, 1, 47–58.
 58. Lankisch P., Wessalowski R., Maisonneuve P., Haqhu M., Hermsen D., Kramm C.M.: Serum cystatin C is a suitable marker for routine monitoring of renal function in pediatric cancer patients, especially of very young age. *Pediatr. Blood Cancer* 2006, 46, 767–772.
 59. Laterza O.F., Price C.P., Scott M.G.: Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin. Chem.* 2002, 48, 5, 699–707.

60. Lemley K.V.: Estimating GFR in children: Schwartz redux. *Nat. Rev. Nephrol.* 2009, 5, 6, 310–311.
61. Loebstein R., Koren G.: Ifosfamide-induced nephrotoxicity in children: critical review of predictive risk factors. *Pediatrics.* 1998, 101, 6, E8.
62. Maack T., Johnson V., Kau S.T., Figueiredo J., Sigulem D.: Renal filtration, transport and metabolism of low molecular weight proteins. A review. *Kidney Int.* 1979, 16, 3, 251–270.
63. Maiche A.G., Lappalainen K., Teerenhovi L.: Renal insufficiency in patients treated with high dose methotrexate. *Acta Oncol.* 1988, 27, 1, 73–74.
64. Marchewka Z.: Low molecular weight biomarkers in the nephrotoxicity. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2006, 15, 6, 1129–1138.
65. Maruhn D.: Rapid colorimetric assay of beta-galactosidase and N-acetyl-beta-glucosaminidase in human urine. *Clin. Chim. Acta* 1976, 73, 3, 453–461.
66. Matuszkiewicz-Rowińska J., Mieczkowski M. Nefrotoksyczność leków stosowanych w chemioterapii nowotworów. *OncoReview* 2012, 2, 1, 29-38.
67. McCune J.S., Friedman D.L., Schuetze S., Blough D., Magbulos M., Hawkins D.S.: Influence of age upon Ifosfamide-induced nephrotoxicity. *Pediatr. Blood Cancer* 2004, 42, 5, 427–432.
68. Mohrmann M., Ansorge S., Schmich U., Schönfeld B., Brandis M.: Toxicity of ifosfamide, cyclophosphamide and their metabolites in renal tubular cells in culture. *Pediatr. Nephrol.* 1994, 8, 2, 157–63.
69. Morgan K.P., Buie L.W., Savage S.W.: The role of mannitol as nephroprotectant in patients receiving cisplatin therapy. *Ann. Pharmacother.* 2012, 46, 2, 276–281.
70. Morris M.C., Allanby C.W., Toseland P., Haycock G.B., Chantler C.: Evaluation of a height/plasma creatinine formula in the measurement of glomerular filtration rate. *Arch. Dis. Child* 1982, 57, 8, 611–615.
71. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluating, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004, 114, 2 Suppl 4th Report, 555–576.
72. Nickolas T.L., Barasch J., Devarajan P.: Biomarkers in acute and chronic kidney disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2008, 17, 2, 127–132.
73. Oberlin O., Fawaz O., Rey A., Niaudet P., Ridola V., Orbach D., Bergeron C., Defachelles A.S., Gentet J.C., Schmitt C., Rubie H., Munzer M., Plantaz D., Deville

- A., Minard V., Corradini N., Leverger G., de Vathaire F.: Long-term evaluation of Ifosfamide-related nephrotoxicity in children. *J. Clin. Oncol.* 2009, 27, 32, 5350–5355.
74. Pabla N., Dong Z.: Cisplatin nephrotoxicity: mechanisms and renoprotective strategies. *Kidney Int.* 2008, 73, 9, 994–1007.
75. Päivänsalo M.J., Kallioinen M.J., Merikanto J.S., Jalovaara P.K.: Hyperechogenic “rings” in periphery of renal medullary pyramids as a sign of renal disease. *J. Clin. Ultrasound* 1991, 19, 5, 283–287.
76. Patzer L.: Nephrotoxicity as a cause of acute kidney injury in children. *Pediatr. Nephrol.* 2008, 23, 12, 2159–2173.
77. Patzer L., Hernando N., Ziegler U., Beck-Schimmer B., Biber J., Murer H.: Ifosfamide metabolites CAA, 4-OH-Ifo and Ifo-mustard reduce apical phosphate transport by changing NaPi-IIa in OK cells. *Kidney Int.* 2006, 70, 10, 1725–1734.
78. Patzer L., Kentouche K., Ringelmann F., Misselwitz J.: Renal function following hematological stem cell transplantation in childhood. *Pediatr. Nephrol.* 2003, 18, 7, 623–635.
79. Perazella M.A.: Crystal-induced acute renal failure. *Am. J. Med.* 1999, 106, 4, 459–465.
80. Perazella M.A., Moeckel G.W.: Nephrotoxicity from chemotherapeutic agents: clinical manifestations, pathobiology, and prevention therapy. *Semin. Nephrol.* 2010, 30, 6, 570–581.
81. Peregud-Pogorzelski J., Brodkiewicz A., Szychot E., Żakowska A.: Choroba Hodgkina – rzadka przyczyna zespołu nerczycowego u dzieci. *Ann. Acad. Med. Stetin.* 2008, 54, 3, 10–12.
82. Perrone R.D., Steinman T.I., Beck G.J., Skibinski C.I., Royal H.D., Lawlor M., Hunsicker L.G.: Utility of radioisotopic filtration markers in chronic renal insufficiency: simultaneous comparison of ¹²⁵I-iothalamate, ¹⁶⁹Yb-DTPA, and inulin. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Am. J. Kidney Dis.* 1990, 16, 3, 224–235.
83. Piepsz A., Denis R., Ham H.R., Dobbeleir A., Schulman C., Erbsmann F.: A simple method for measuring separate glomerular filtration rate using a single injection of ^{99m}Tc-DTPA and the scintillation camera. *J. Pediatr.* 1978, 93, 5, 769–774.
84. Pietilä S., Ala-Houhala M., Lenko H.L., Harmoinen A.P., Turjanmaa V., Mäkipernaa A.: Renal impairment and hypertension in brain tumor patients treated in childhood

- are mainly associated with cisplatin treatment. *Pediatr. Blood Cancer*. 2005, 44, 4, 363–369.
85. Pietrzyk J., Zachwieja J.A., Miklaszewska M., Drożdż D.: Czy przewlekłą chorobę nerek można uznać za jedną z kontrowersji w pediatrii? *Przegl. Lek.* 2007, 64, Suppl. 3, 92–97.
 86. Pratt C.B., Meyer W.H., Jenkins J.J., Avery L., McKay C.P., Wyatt R.J., Hancock M.L.: Ifosfamide, Fanconi's syndrome, and rickets. *J. Clin. Oncol.* 1991, 9, 8, 1495–1499.
 87. Price C.P., Finney H.: Developments in the assesment of glomerular filtration rate. *Clin. Chim. Acta* 2000, 297, 1–2, 55–66.
 88. Rossi R., Gödde A., Kleinebrand M., Riepenhausen M., Boos J., Ritter J., Jürgens H.: Unilateral nephrectomy and cisplatin as risk factors of ifosfamide-induced nephrotoxicity: analysis of 120 patients. *J. Clin. Oncol.* 1994, 12, 1, 159–165.
 89. Rossi R., Kleta R., Ehrich J.H.H.: Renal involvement in children with malignancies. *Pediatr. Nephrol.* 1999, 13, 2, 153–162.
 90. Rossi R., Pleyer J., Schäfers P., Kuhn N., Kleta R., Deufel T., Jürgens H.: Development of ifosfamide-induced nephrotoxicity: prospective follow-up in 75 patients. *Med. Pediatr. Oncol.* 1999, 32, 3, 177–182.
 91. Rudin C., Pritchard J., Fernando O.N., Duffy P.G., Trompeter R.S.: Renal transplantation in the management of bilateral Wilms' tumour (BWT) and of Denys-Drash syndrome (DDS). *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998, 13, 6, 1506–1510.
 92. Rutkowski B. Aktualne problemy diagnostyki chorób nerek. *Forum Nefrol.* 2009, 2, 1, 45–49.
 93. Sancewicz-Pach K., Ogarek I.: Leki i substancje potencjalnie nefrotoksyczne. *Przegl. Lek.* 2001, 58, 4, 186–190.
 94. Schwartz G.J., Brion L.P., Spitzer A.: The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr. Clin. North Am.* 1987, 34, 3, 571–590.
 95. Schwartz G.J., Furth S.L.: Glomerular filtration rate measurement and estimation in chronic kidney disease. *Pediatr. Nephrol.* 2007, 22, 11, 1839–1848.
 96. Schwartz G.J., Muñoz A., Schneider M.F., Mak R.H., Kaskel F., Warady B.A., Furth S.L.: New equations to estimate GFR in Children with CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009, 20, 3, 629–637.

97. Schwartz G.J., Work D.F.: Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009, 4, 11, 1832–1843.
98. Seeman T., Patzer L., John U., Dusek J., Vondrák K., Janda J., Misselwitz J.: Blood pressure, renal function, and proteinuria in children with unilateral renal agenesis. *Kidney Blood Press. Res.* 2006, 29, 4, 210–215.
99. Skinner R.: Chronic ifosfamide nephrotoxicity in children. *Med. Pediatr. Oncol.* 2003, 41, 3, 190–197.
100. Skinner R.: Nephrotoxicity – what do we know and what don't we know? *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2011, 33, 2, 128–134.
101. Skinner R., Cotterill S.J., Stevens M.C.: Risk factors for nephrotoxicity after ifosfamide treatment in children: A UKCCSG Late Effects Group Study. United Kingdom Children's Cancer Study Group. *Br. J. Cancer* 2000, 82, 10, 1636–1645.
102. Skinner R., Parry A., Price L., Cole M., Craft A.W., Pearson A.D.: Glomerular toxicity persists 10 years after ifosfamide treatment in childhood and is not predictable by age or dose. *Pediatr. Blood Cancer* 2010, 54, 7, 983–989.
103. Skinner R., Parry A., Price L., Cole M., Craft A.W., Pearson A.D.: Persistent nephrotoxicity during 10-year follow-up after cisplatin or carboplatin treatment in childhood: relevance of age and dose as risk factors. *Eur. J. Cancer* 2009, 45, 18, 3213–3219.
104. Skinner R., Pearson A.D., English M.W., Price L., Wyllie R.A., Coulthard M.G., Craft A.W.: Cisplatin dose rate as a risk factor for nephrotoxicity in children. *Br. J. Cancer.* 1998, 77, 10, 1677–1682.
105. Skinner R., Pearson A.D., English M.W., Price L., Wyllie R.A., Coulthard M.G., Craft A.W.: Risk factors for ifosfamide nephrotoxicity in children. *Lancet* 1996, 348, 9027, 578–580.
106. Skinner R., Sharkey I.M., Pearson A.D., Craft A.W.: Ifosfamide, mesna, and nephrotoxicity in children. *J. Clin. Oncol.* 1993, 11, 1, 173–190.
107. Stefanowicz J., Kosiak M., Kosiak W., Korbus-Kosiak A., Sierota D., Owczuk R.: Cystatin C and parenchymal thickness/kidney length ratio in Wilms tumor survivors. *Pediatr. Blood Cancer* 2010, 54, 41–46.
108. Stefanowicz J., Kosiak M., Romanowicz G., Owczuk R., Adamkiewicz-Drożyńska E., Balcerska A.: Glomerular filtration rate and prevalence of chronic kidney disease in Wilms' tumour survivors. *Pediatr. Nephrol.* 2011, 26, 5, 759–766.

109. Stefanowicz J., Owczuk R., Aleksandrowicz E., Owczarzak A., Kurylak A., Adamkiewicz-Drożyńska E., Balcerska A.: Renal function and low molecular weight proteins (cystatin C, β_2 -microglobulin, neutrophil gelatinase-associated lipocalin) in child and young adult cancer survivors. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2012, 34, 6, 461–466.
110. Stefanowicz J., Owczuk R., Kałużyńska B., Aleksandrowicz E., Owczarzak A., Adamkiewicz-Drożyńska E., Balcerska A.: Renal function and solitary kidney disease – Wilms tumour survivors versus patients with unilateral renal agenesis. *Kidney Blood Press. Res.* 2012, 35, 3, 174–181.
111. Stefanowicz J., Owczuk R., Sierota D., Kaczorowska-Hać B., Balcerska A.: Does antineoplasm treatment decrease the glomerular filtration rate in children? *Kidney Blood Press. Res.* 2009, 32, 3, 194–199.
112. Stefanowicz J., Rückemann-Dziurdzińska K., Owczuk R., Iżycka-Świeszewska E., Balcerska A.: Nefrotoksyczność pochodnych iperytu azotowego (ifosfamid, cyklofosfamid, trofosfamid) u dzieci. *Nefrol. Dializoter. Pol.* 2011, 15, 4, 247–251.
113. Stefanowicz J., Rückemann-Dziurdzińska K., Owczuk R., Iżycka-Świeszewska E., Balcerska A.: Nephrotoxicity of platinum derivatives in children – a review of literature. *Współcz. Onkol.* 2011, 15, 2, 74–79.
114. Stefanowicz J., Rückemann-Dziurdzińska K., Owczuk R., Maciejka-Kapuścińska L., Balcerska A.: Co wiemy o nefrotoksyczności metotreksatu u dzieci? *Forum Nefrol.* 2011, 4, 1, 20–25.
115. Townsened D.M., Deng M., Zhang L., Lapus M.G., Hanigan M.H.: Metabolism of Cisplatin to a nephrotoxin in proximal tubule cells. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003, 14, 1, 1–10.
116. Tublin M.E., Bude R.O., Platt J.F. The resistive index in renal Doppler sonography. Where do we stand? *Am. J. Roentgenol.* 2003, 180, 885-892.
117. Widemann B.C., Adamson P.C.: Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *Oncologist.* 2006, 11, 6, 694–703.
118. Widemann B.C., Balis F.M., Kempf-Bielack B., Pratt C.B., Ferrari S., Bacci G., Craft A.W., Adamson P.C.: High-dose methotrexate-induced nephrotoxicity in patients with osteosarcoma. *Cancer* 2004, 100, 10, 2222–2232.
119. Widemann B.C., Balis F.M., Kim A., Boron M., Jayaprakash N., Shalabi A., O'Brien M., Eby M., Cole D.E., Murphy R.F., Fox E., Ivy P., Adamson P.C.: Glucarpidase, leucovorin and thymidine for high-dose methotrexate-induced renal dysfunction:

- clinical and pharmacologic factors affecting outcome. *J. Clin. Oncol.* 2010, 28, 25, 3979–3986.
120. Wiela-Hojeńska A., Słociak M., Orzechowska-Juzwenko K., Bogusławska-Jaworska J., Unolt J., Hurkacz M.: Farmakokinetyczno-kliniczne aspekty monitorowanej terapii dużymi dawkami metotreksatu u dzieci chorych na mięsaka kościopochodnego. *Onkologia Polska* 1998, 1, 2, 67–71.
121. Wilson B.E., Davies P., Shah K., Wong W., Taylor C.M.: Renal length and inulin clearance in the radiologically normal single kidney. *Pediatr. Nephrol.* 2003, 18, 11, 1147–1151.
122. Yetgin S., Olgar S., Aras T., Cetin M., Düzova A., Beylergii V., Akhan O., Oguz O., Saracbasi O.: Evaluation of kidney damage in patients with acute lymphoblastic leukemia in long-term follow-up: value of renal scan. *Am. J. Hematol.* 2004, 77, 2, 132–139.
123. Zaleska-Dorobisz U.: Wskaźnik oporu naczyniowego (RI) w chorobach układu moczowego u dzieci : badania kliniczne z oceną przydatności RI w rozpoznawaniu i monitorowaniu leczenia. Wrocław, Akademia Medyczna, 2006 (ISBN 978-83-7055-158-2)
124. Zucchelli P., Cagnoli L., Casanova S., Donini U., Pasquali S.: Focal glomerulosclerosis in patients with unilateral nephrectomy. *Kidney Int.* 1983, 24, 5, 649–655.
125. http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_ckd/p4_class_g1.htm; data pobrania 12.09.2012.
126. http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_ckd/p4_class_g3.htm data pobrania 12.09.2012.
127. http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_ckd/p5_lab_g4.htm data pobrania 12.09.2012.
128. http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_ckd/p5_lab_g6.htm data pobrania 12.09.2012.

**8. PRACE BĘDĄCE PRZEDMIOTEM ROZPRAWY
HABILITACYJNEJ**

