

*Żonie Joannie oraz dzieciom Paulinie i Dominikowi
za ich wsparcie i wyrozumiałość*

Uniwersytet Medyczny w Gdańsku

Przydatność ultrasonograficznej oceny lewej żyły nerkowej w diagnostyce białkomoczu u dzieci

Rozprawa doktorska

Promotor :
Dr hab. med. Aleksandra Żurowska

Doktorant:
lek. med. Dominik Świętoń

Gdańsk 2010

SPIS TREŚCI:

WYKAZ UŻYWANYCH SKRÓTÓW	5
Rozdział I: WSTĘP	6
I. Białkomocz u dzieci.....	6
1. Definicja i patomechanizm powstania białkomoczu.....	6
2. Przyczyny białkomoczu u dzieci.....	7
3. Białkomocz ortostatyczny.....	10
4. Patomechanizm powstania białkomoczu ortostatycznego.....	12
II. Patologia lewej żyły nerkowej.....	14
1. Objawy ucisku lewej żyły nerkowej przez tętnicę kręzkową górną i aortę	14
2. Warianty anatomiczne lewej żyły nerkowej	17
3. Rozpoznanie zespołu dziadka do orzechów.....	17
4. Leczenie zespołu dziadka do orzechów.....	20
Rozdział II: CEL PRACY	22
Rozdział III: MATERIAŁY I METODY	23
Materiał	23
Metody	25
I Badania kliniczne.....	26
II Badanie ultrasonograficzne nerek oraz żył nerkowych.....	27
III Metody statystyczne.....	30
Rozdział IV: WYNIKI.....	31
I Badania kliniczne.....	31
1. Pomiar antropometryczne.....	31
2. Pomiar ciśnienia tętniczego krwi.....	33
3. Badania moczu.....	33
4. Badania w kierunku białkomoczu ortostatycznego.....	33
5. Badania funkcji nerek oraz badania immunologiczne	34
II Badanie ultrasonograficzne nerek oraz żył nerkowych.....	34
1. Ocena ultrasonograficzna lewej żyły nerkowej.....	34
2. Charakterystyka współczynników ultrasonograficznych LŻN.....	37
3. Częstość występowania znamienego poszerzenia LŻN w badaniu ultrasonograficznym.....	41

WYKAZ UŻYWANYCH SKRÓTÓW

4. Kryteria własne rozpoznania zespołu dziadka do orzechów u pacjentów z białkomoczem ortostatycznym.....	43
5. Porównanie czułości i swoistości stosowanych kryteriów rozpoznania zespołu dziadka do orzechów u dzieci z białkomoczem ortostatycznym .	46
6. Analiza ROC i wartość predykcyjna poszczególnych współczynników ultrasonograficznych.....	47
7. Porównanie szerokości lewej i prawej żyły nerkowej.....	49
8. Zależność szerokości prawej i lewej żyły nerkowej od parametrów antropometrycznych w grupie kontrolnej	50
9. Analiza parametrów antropometrycznych w grupie dzieci z cechami zespołu dziadka do orzechów i dziećmi z prawidłowym obrazem LŻN....	50
10. Zależność nasilenia białkomoczu od wartości współczynników ultrasonograficznych LŻN	51
11. Częstość występowania anomalii LŻN z badanych populacjach.....	52
Rozdział V: PODSUMOWANIE WYNIKÓW	54
Rozdział VI: DYSKUSJA	56
Rozdział VII: WNIOSKI	65
Rozdział VIII: STRESZCZENIE	66
Rozdział IX: PIŚMIENNICTWO	68

WYKAZ UŻYWANYCH SKRÓTÓW:

ZDO -	Zespół dziadka do orzechów
LŻN -	Lewa żyła nerkowa
D -	Szerokość lewej żyły nerkowej w najszerszym miejscu
N -	Szerokość lewej żyły nerkowej w najwęższym miejscu
Vmax -	Prędkość maksymalna
VmaxD -	Prędkość maksymalna w miejscu poszerzenia lewej żyły nerkowej
VmaxN -	Prędkość maksymalna w miejscu przewężenia lewej żyły nerkowej
D/N-	Stosunek szerokości lewej żyły nerkowej w miejscu poszerzenia lewej żyły nerkowej do szerokości w miejscu jej przewężenia
VmaxN/VmaxD-	Stosunek prędkości maksymalnej w miejscu przewężenia lewej żyły nerkowej do prędkości maksymalnej w jej najszerszym miejscu
VmaxD/D ² -	Stosunek prędkości maksymalnej w najszerszym miejscu lewej żyły nerkowej do kwadratu jej szerokości w tym miejscu
RAA-	Układ renina-angiotensyna-aldosteron
Inhibitory ACE	Inhibitory konwertazy angiotensyny
BO-	Białkomocz ortostatyczny
ACR –	Ilość wydalanych albumin w mg w przeliczeniu na 1 gram wydalanej kreatyniny (Albumine Creatinine Ratio)
OS –	Odchylenie standardowe

ROZDZIAŁ I: WSTĘP

I. BIAŁKOMOCZ U DZIECI

1. Definicja i patomechanizm powstania białkomoczu

U zdrowych dzieci ilość białka wydalanego z moczem jest znikoma i wynosi poniżej $150\text{mg}/1.73\text{m}^2/\text{dobę}$ [Hong 2000]. 60% obecnego w moczu białka stanowią pochodzące z osocza albuminy, globuliny, peptydy, enzymy, hormony i białka zdegradowane w komórkach cewek nerkowych do fragmentów niskocząsteczkowych. 40% białek obecnych w moczu zdrowych osób pochodzi z komórek dróg moczowych, spośród których największą część stanowi uromodulina (białko Tamm-Horsfalla) wydzielana przez komórki części wstępującej pętli Henlego. Białkomocz rozpoznawany jest u dzieci powyżej 2 roku życia oraz u osób dorosłych, gdy dobową utratę białka z moczem przekracza $150\text{mg}/1.73\text{m}^2$ ($100\text{mg}/\text{m}^2$) lub wydalanie białka (g/l) w porcji moczu w przeliczeniu na wydalanie kreatyniny (g/l) jest większe od 0.2 [Ginsberg 1983, Houser 1984].

W jednorazowym badaniu moczu u dzieci białkomocz jest wykrywany stosunkowo często. W badaniach epidemiologicznych występował u 1-15% badanych dzieci w wieku szkolnym [Dodge 1976, Vehaskari 1982, Yap 2005]. Stały izolowany białkomocz definiowany jako białkomocz w co najmniej czterech badaniach moczu występuje rzadziej i stwierdzany jest u 0,1% do 0,37% badanych dzieci [Vehaskari 1982, Murakami 1991].

Białkomocz jest objawem wielu różnorodnych chorób nerek oraz dróg moczowych. Pojawienie się większej ilości białka w moczu może być wynikiem zwiększonej przepuszczalności kłębuszków dla białek osocza (białkomocz kłębuszkowy), zmniejszonej reabsorpcji w cewkach proksymalnych (białkomocz cewkowy) lub zwiększonego wydalania białek produkowanych przez komórki cewek nerkowych (białkomocz sekrecyjny). Dodatkowym mechanizmem pojawienia się białkomoczu jest nadmierna produkcja białek niskocząsteczkowych, przekraczająca zdolności reabsorpcji cewek proksymalnych – białkomocz „z przelania” (overflow proteinuria).

2. Przyczyny białkomoczu u dzieci

Białkomocz stwierdzony w jednorazowym badaniu moczu u dziecka jest najczęściej białkomoczem przejściowym lub krótkotrwałym, określany mianem białkomoczu czynnościowego. Jego przyczyny nie są często znane, ale wiązane są z wysiłkiem fizycznym, odwodnieniem lub gorączką. Okresowe występowanie niewielkiego białkomoczu uważane jest za zjawisko niewymagające dalszej diagnostyki [Yap 2008]. Kolejną często obserwowaną przyczyną białkomoczu u dzieci jest białkomocz ortostatyczny, który jest również uważany za stan o łagodnym przebiegu i dobrym rokowaniu [Sprinberg 1982, Vehaskari 1982].

Stały białkomocz u dziecka jest objawem zawsze wymagającym dokładnej diagnostyki i stałej obserwacji, gdyż występuje w przebiegu różnorodnych, często poważnych schorzeń nerek i dróg moczowych (Tabela 1).

Tabela 1 Najczęstsze przyczyny białkomoczu stałego u dzieci (wg Yap 2008)

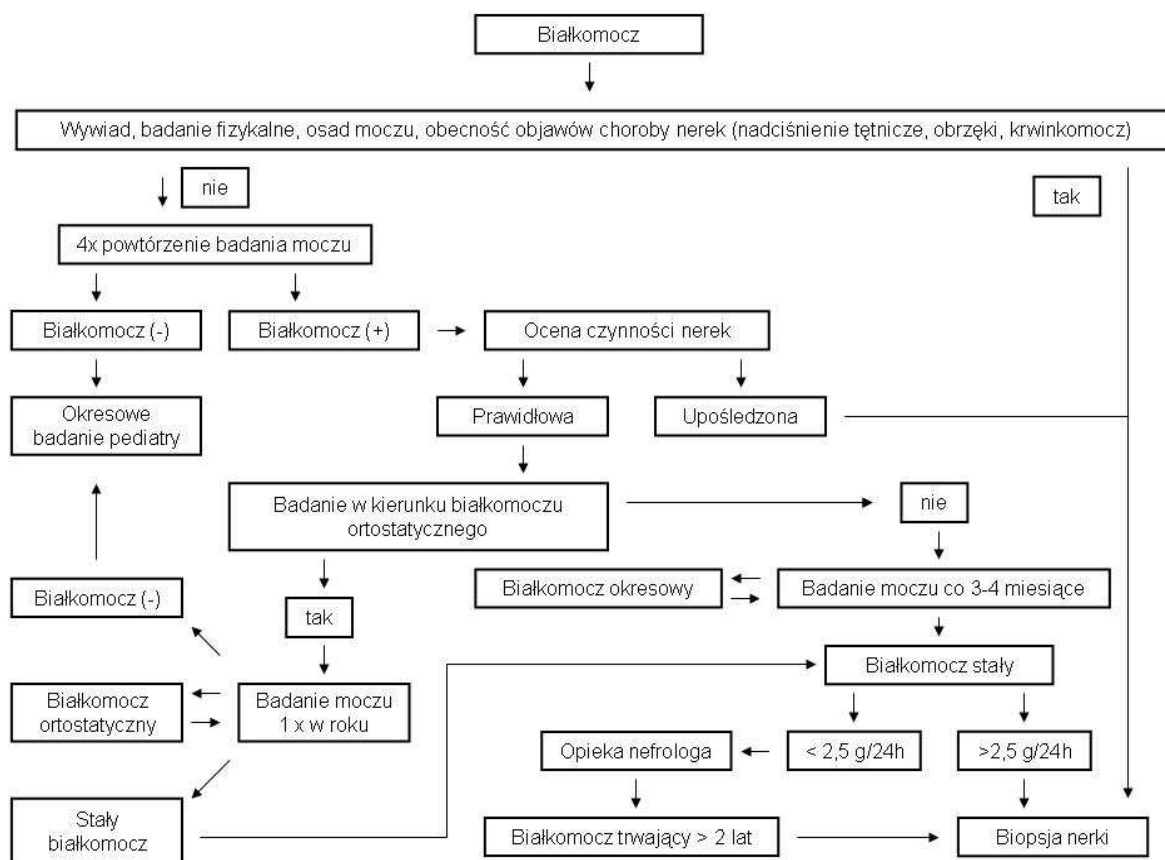
Przyczyny stałego białkomoczu u dzieci	
Białkomocz kłębuszkowy	Białkomocz cewkowy
Pierwotne glomerulopatie Wtórne glomerulopatie - poinfekcyjne kłębuszkowe zapalenie nerek - toczeń układowy - nefropatia IgA - nefropatia Schönleina-Henocha - zespół Alporta - nefropatia w przebiegu wirusowego zapalenia wątroby typu B i C - nefropatia w przebiegu infekcji wirusem HIV - amyloidozą Zespół hemolityczno-mocznicowy Cukrzyca Nadciśnienie tętnicze Hiperfiltracja kłębuszków nerkowych Nefropatia refluksowa	Wrodzone - kwasica kanalikowa proksymalna - cystynoza - galaktozemia - tyrozynergia typu 1 - nietolerancja fruktozy - choroba Wilsona - zespół Lowe'a Nabyte - odmiedniczkowe zapalenie nerek - zapalenie śródmiąższowe nerek - ostra martwica cewek nerkowych - nadużywanie środków przeciwbólowych - leki - metale ciężkie - zatrucie witaminą D3

U większości dzieci stały białkomocz jest pochodzenia kłębuszkowego. Rozpoznanie białkomoczu kłębuszkowego stawiane jest na podstawie badania biopsyjnego nerki, które klasyfikuje typ obecnych w nerkach zmian histopatologicznych. Stały białkomocz jest ponadto objawem przewlekłej choroby nerek występującej w przebiegu różnorodnych wrodzonych oraz nabytych schorzeń nerek (NKD DOQI Guidelines). Stały białkomocz jest nie tylko objawem, ale również czynnikiem progresji przewlekłej choroby nerek [Williams 1994, Iseki 1996] oraz czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u dzieci i dorosłych [Kannel 1984, Grimm 1997, Portman 1991]. U dzieci z przewlekłą chorobą nerek wykazano korzystny wpływ zmniejszenia białkomoczu na hamowanie progresji choroby [Elises 1998, ESCAPE Trial Group 2009].

Ustalenie przyczyny białkomoczu u dzieci wymaga wykluczenia białkomoczu czynnościowego czy ortostatycznego oraz wczesnego rozpoznania białkomoczu będącego objawem choroby nerek. W tym celu stosuje się różnorodne algorytmy postępowania diagnostycznego. W Polsce najbardziej rozpowszechnionym algorytmem diagnostycznym białkomoczu jest algorytm zaproponowany przez Wyszyńską (Rys.1) [Wyszyńska 2003].

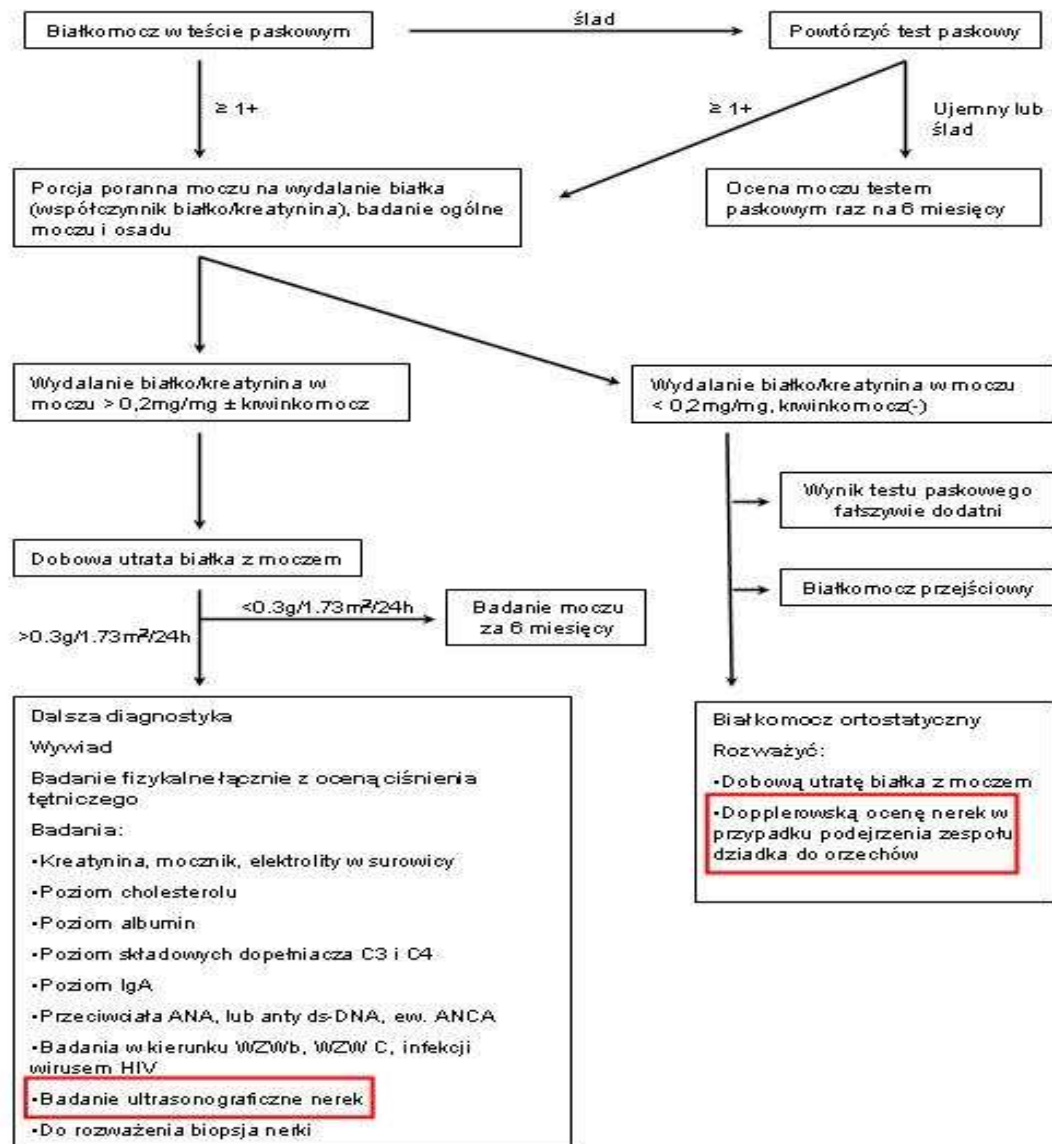
Obejmuje on w pierwszej kolejności ocenę osadu moczu oraz poszukiwanie innych klinicznych objawów choroby nerek (wywiad chorobowy, badanie fizykalne, nadciśnienie tętnicze, obrzęki, krwinkomocz oraz badanie funkcji nerek), a w przypadku ich nieobecności badania w kierunku białkomoczu ortostatycznego [Wyszyńska 2003]. W przypadku wykluczenia białkomoczu ortostatycznego wielkość białkomoczu powyżej 2.5g/dobę lub czas jego utrzymywania się warunkuje dalsze inwazyjne badania diagnostyczne.

Rys. 1. Algorytm diagnostyczny białkomoczu u dzieci wzorowany na algorytmie zaproponowanym przez Wyszyńską i wsp.



Według algorytmu zaproponowanego przez Yap 2008 dalszej diagnostyki białkomoczu wymagają dzieci z białkomoczem powyżej 0.3g/1.73m²/dobę lub 0.2g/g kreatyniny w porcji moczu oraz te, u których współistnieje krwinkomocz (Rys. 2) [Yap 2008]. Dzieci z izolowanym stałym białkomoczem wymagają wykluczenia w pierwszej kolejności białkomoczu ortostatycznego. Badanie ultrasonograficzne nerek jest wprowadzane w obydwu algorytmach dość późno (Rys. 1,2).

Rys. 2 Algorytm diagnostyczny w białkomoczu u dzieci wzorowany na algorytmie zaproponowanym przez Yap 2008.



3. Białkomocz ortostatyczny

Mianem białkomoczu ortostatycznego (BO) określamy nieprawidłowe wydalenie białka z moczem ($>4\text{mg}/\text{m}^2/\text{h}$) w pozycji pionowej (stojącej) oraz pojawienie się białkomoczu w hiperlordozie przy prawidłowym wydalaniu białka w pozycji leżącej [Wyszyńska 2003].

Białkomocz związany z pozycją ciała może być stały (<50%) lub przejściowy, stąd próbę ortostatyczną trzeba wykonać co najmniej dwukrotnie [Robinson 1961, Vehaskari 1982]. Istnieje kilka sposobów wykonania próby ortostatycznej:

1. Najprostszym badaniem jest oznaczenie białkomoczu w rannej porcji moczu oraz w porcji moczu po pionizacji. Białkomocz ortostatyczny jest rozpoznawany przy ujemnym wyniku badań moczu po nocy, a dodatnim wyniku po pionizacji lub w hiperlordozie [Lee 1997, Mihata 1991, Wyszyńska 2003, Yap 2008].
2. Innym sposobem wykonania próby ortostatycznej jest wykonanie dobowej zbiórki moczu, która jest zbierana oddzielnie dla moczu produkowanego w pozycji leżącej (12 godzinna zbiórka nocna) oraz oddzielnie po pionizacji (12 godzinna zbiórka dzienna) [Lee 1997, Kashif 2003]. Nocne wydalenie białka nie powinno przekraczać 4mg/h/m^2 powierzchni ciała lub 50mg/8h [Wyszyńska 2003].
3. Modyfikacje dobowej zbiórki moczu z zastosowaniem innych podziałów czasowych np. 16 godzinna zbiórka dzienna oraz 8 godzinna zbiórka nocna, lub 12 godzinna zbiórka dzienna i 8 godzinna zbiórka nocna z odrzuceniem porcji moczu oddanej 4 godziny po przyjęciu pozycji leżącej [Rose 2009].

Częstość występowania białkomoczu ortostatycznego szacuje się na 0,6-6,3% populacji dziecięcej [Dodge 1976, Wagner 1968, Vehaskari 1982, Vehaskari 1992]. Stanowi on od 50 do 75% izolowanego białkomoczu u dzieci i młodzieży [Vehaskari 1990, Vehaskari 1992]. Dobowa utrata białka u osób z białkomoczem ortostatycznym zwykle nie przekracza 1g/24h , a objawy ustępują w ciągu 12 miesięcy [Robinson 1961, Springberg 1982]. Na podstawie wieloletnich obserwacji pacjentów z białkomoczem ortostatycznym stwierdzono, że ryzyko rozwoju schyłkowej niewydolności nerek u tych pacjentów jest niskie, stąd rokowanie jest uważane za dobre [Vehaskari 1982]. Próby leczenia białkomoczu ortostatycznego są raczej sporadyczne i większość autorów odnosi się do nich sceptycznie uważając BO za zjawisko ustępujące samoistnie, nie wywierające szkodliwego wpływu na nerki. Niemniej w literaturze istnieją doniesienia o stosowaniu inhibitorów konwertazy angiotensyny u chorych z dużym, długotrwałym białkomoczem [Ha 2006, Shin 2007].

Białkomocz ortostatyczny może współistnieć także z innymi jednostkami chorobowymi. Należy pamiętać, iż dzieci z białkomoczem kłębuszkowym mogą mieć komponentę ortostatyczną białkomoczu z obserwowanym większym wydalaniem

białka w ciągu dnia w stosunku do białkomoczu nocnego [Yap 2008]. Podobnie w przypadku rozpoznania białkomoczu ortostatycznego, któremu towarzyszy krwinkomocz, należy zawsze poszukiwać dodatkowego schorzenia [Ozcan 2008, Ozono 1995].

4. Patomechanizm powstania białkomoczu ortostatycznego

Patomechanizm białkomoczu ortostatycznego do tej pory nie został jednoznacznie poznany. Wymienia się kilka teorii jego powstania, począwszy od niewielkich zmian strukturalnych w obrębie kłębuszków nerkowych, zaburzeń glikozaminoglikanów błony podstawnej kłębuszków, wzrostu ciśnienia w układzie żylnym i przekrwienia, a kończąc na procesach immunologicznych oraz lokalnych zaburzeniach hormonalnych (układ renina-angiotensyna-aldosteron) [Wagner 1968, Vehaskari 1992, Wu 1987, Yoshioka 1986 Cho 2001, Lee 1997].

Białkomocz ortostatyczny był uznawany początkowo jako zjawisko fizjologiczne występujące u niektórych osób, u których wielkość utraty białka przekroczyła umownie przyjęte granice [Mahurkar 1975].

Inni interpretowali pojawienie się białkomoczu ortostatycznego jako nieprawidłowość hemodynamiczną, nakładającą się na istniejące niewielkie zmiany kłębuszkowe. Teoria ta powstała wskutek opisu w biopsji nerek chorych z BO niewielkiego rozplemu mezangium oraz pogrubienia błony podstawnej kłębuszków nerkowych [Robinson 1961, Sinniah 1977]. Powstanie białkomoczu ortostatycznego wiązano również z istnieniem u chorych nasilonej reakcji hemodynamicznej na zmianę pozycji ciała, związanej ze zwiększonym wydzielaniem angiotensyny II oraz norepinefryny, które powodowały zwiększoną przepuszczalność kłębuszków nerkowych [Yoshioka 1986].

Na początku lat 90-tych Shintaku i wsp. zauważyli zależność między poszerzeniem lewej żyły nerkowej, a białkomoczem ortostatycznym. Autorzy opisali 15 dzieci z białkomoczem ortostatycznym, u 13 stwierdzając znacznego stopnia oraz u 2 średniego stopnia utrudnienie odpływu krwi żyłnej z nerki lewej w badaniu ultrasonograficznym [Shintaku 1990]. Patomechanizm powstania białkomoczu autorzy wiązali z utrudnieniem odpływu krwi z łóżyska żylnego lewej nerki na skutek nadmiernego ucisku tego naczynia przez tętnicę kreskową górną i aortę w przebiegu tzw. Zespołu dziadka do orzechów (ZDO). Jednym z mechanizmów białkomoczu ortostatycznego w przebiegu zespołu dziadka do orzechów jest przekrwienie nerki i

wewnątrznerkowy zastój krwi żyłnej. Zaburzenia krążenia wewnątrznerkowego powodują aktywację układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA), a w konsekwencji obkurczenie naczyń tętniczych zakłębuszkowych. Wzrost ciśnienia przesączania w kłębuszkach nerkowych jest przyczyną pojawienia się białkomoczu [Yoshioka 1986, Ha 2006]. Badania histopatologiczne nerki wykonane u pojedynczych pacjentów z białkomoczem ortostatycznym i ZDO wykazały istnienie dyskretnych zmian strukturalnych w kłębuszkach nerkowych w przebiegu zespołu dziadka do orzechów interpretowane jako skutek zaburzeń hemodynamicznych lub jako niezależne zmiany uszkodzenia nerek, które ujawniły się klinicznie pod wpływem nakładania się zaburzeń hemodynamicznych [Ozcan 2008, Ozono 1995].

W kolejnych latach pojawiły się dalsze doniesienia wiążące ucisk lewej żyły nerkowej („left renal vein entrapment syndrome” lub zespół dziadka do orzechów) z występowaniem białkomoczu ortostatycznego. Część z nich to opisy pojedynczych przypadków [Ekim 2006, Lee 1997], ale kilka dotyczy badań na większej grupie dzieci. W seriach obejmujących od 15 do 66 dzieci (łącznie 152 dzieci) z białkomoczem ortostatycznym, stwierdzono ultrasonograficzne cechy zespołu dziadka do orzechów u 71% badanych [Cho 2001, Park 2002, Fitoz 2007, Ragazzi 2008].

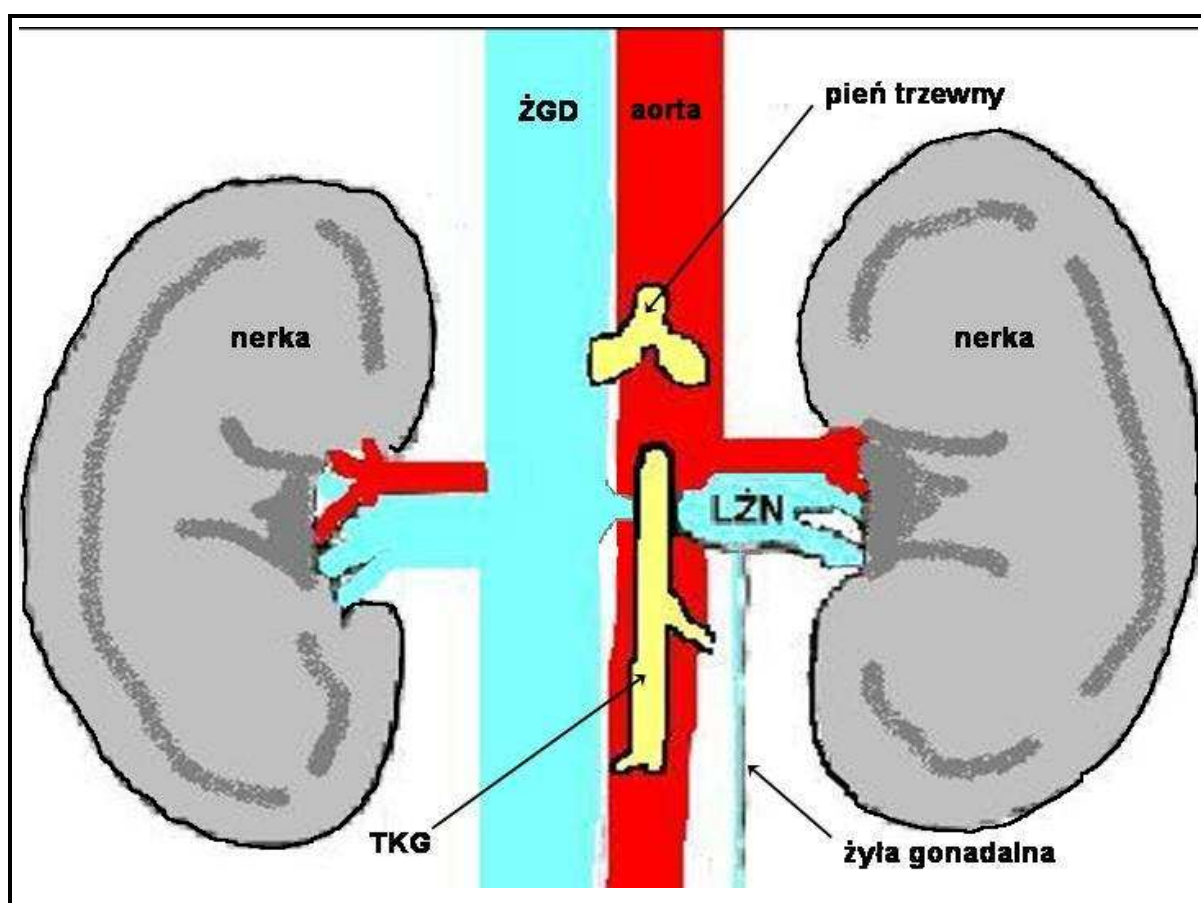
Białkomocz ortostatyczny stanowi główną przyczynę izolowanego białkomoczu u dzieci i młodzieży stąd niezwykle istotne jest wykluczenie bądź potwierdzenie jego obecności i przyczyny na samym początku postępowania diagnostycznego. Ustalenie prawidłowego rozpoznania nie tylko skraca proces diagnostyczny, ale zmniejsza obciążenie i stres dla dziecka i jego rodziny, a ponadto obniża koszty opieki medycznej. Mimo, iż metodologia rozpoznania patologii białkomoczu ortostatycznego jest powszechnie dostępna wykonanie i interpretacja próby ortostatycznej niejednokrotnie sprawia duże trudności. Patomechanizm białkomoczu ortostatycznego nie został do tej pory jednoznacznie określony, mimo ukazania się wymienionych doniesień wiążących białkomocz ortostatyczny z zespołem utrudnionego odpływu krwi z lewej żyły nerkowej zwanego zespołem dziadka do orzechów lub „*left renal vein entrapment syndrome*” .

II. PATOLOGIA LEWEJ ŻYŁY NERKOWEJ

1. Objawy ucisku lewej żyły nerkowej przez tętnicę kręzkową górną i aortę

Patologiczny ucisk lewej żyły nerkowej przez tętnicę kręzkową górną oraz aortę (Rys. 3) uwidoczniiony w badaniach obrazowych i dający objawy kliniczne określony został przez De Scheppera w 1974 roku jako zespół dziadka do orzechów (ZDO)[De Schepper 1974].

Rys. 3 Schemat ucisku lewej żyły nerkowej przez tętnicę kręzkową górną i aortę.



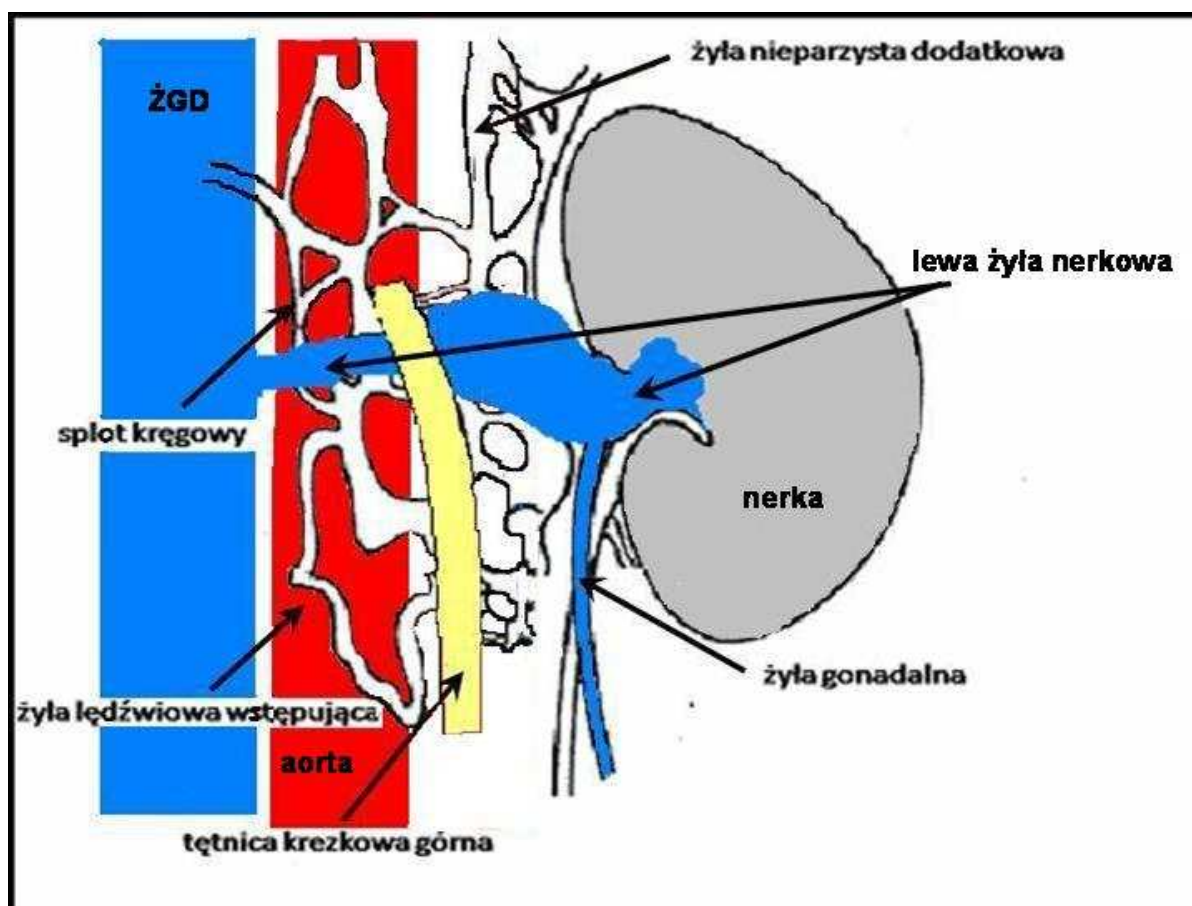
LŻN – lewa żyła nerkowa, TKG – tętnica kręzkowa górna, ŻGD – żyła główna dolna

Konsekwencją nadmiernego ucisku lewej żyły nerkowej (LŻN) jest jej poszerzenie w części proksymalnej, a w rezultacie zastój krwi w krążeniu żylnym nerki lewej. Wzrost ciśnienia żylnego w lewej żyły nerkowej prowadzi u niektórych chorych do wytworzenia krążenia obocznego powodującego żylakowatość powrózka nasiennego u chłopców czy też żylakowatość splotów okołojajnikowych u dziewczynek. Ponadto

może być przyczyną krwinkomoczu, krwimoczu lub białkomoczu ortostatycznego. Spośród wyżej wymienionych patologii koncepcja zespołu dziadka do orzechów jako przyczyny białkomoczu ortostatycznego ma najkrótszą historię i do tej pory została najsłabiej poznana [Shintaku 1990].

Pierwsze doniesienia, które pojawiły się w literaturze wskazywały na nadmierny ucisk lewej żyły nerkowej jako przyczynę lewostronnej żylakowatości powrózka nasiennego oraz krwinkomoczu lub krwimoczu w populacji osób dorosłych [De Schepper 1974, Coolsaet 1978, Zerhouni 1980]. Jedną z teorii występowania krwinkomoczu i krwimoczu u pacjentów z zespołem dziadka do orzechów jest wytwarzanie się krążenia obocznego między innymi w okolicy sklepień kielichów nerki. Naczynia te są bardzo podatne na wzrost ciśnienia i pękają pod wpływem jego wzrostu powodując krwawienie do układu wyprowadzającego nerki [Lopatkin 1978, Beinart 1982].

Rys. 4 Schemat ilustrujący krążenie oboczne lewej żyły nerkowej (Rysunek wzorowany na rycinie wg. Takahashi i wsp. 1988)



ŻGD – żyła główna dolna

Strukturalnym zaburzeniem będącym konsekwencją zespołu dziadka do orzechów jest lewostronna żyłakowatość powrózka nasiennego u chłopców oraz żyłakowatość splotów okołojajnikowych u dziewcząt [Murat 2007, Little 2002]. Pierwsze publikacje wiążące te patologie pojawiły się pod koniec lat 70-tych [Coolsaet 1978]. Patologia ta jest związana z anatomiczną budową układu żylnego. Lewa żyła gonadalna uchodzi do LŻN, przez to zwiększone jest ryzyko utrudnionego odpływu z tego naczynia oraz przepływu wstecznego na skutek wzmożonego ciśnienia w LŻN. Sytuacja taka ma miejsce u części pacjentów z ZDO, u których naczynie gonadalne staje się alternatywną drogą odpływu dla części krwi żyłnej z lewej nerki (Rys. 4) [Takahashi 1988].

Kolejną stosunkowo rzadko opisywaną patologią związaną z utrudnionym odpływem z lewej żyły nerkowej i w konsekwencji zastój krwi w żyłę nadnerczowej jest tzw. zespół przewlekłego zmęczenia. Zespół ten charakteryzuje się przewlekłym, o niejasnej etiologii nawracającym zmęczeniem (kryterium większe) z pogorszeniem krótkiej pamięci zauważane przez chorego, zaburzeniami koncentracji, bólem gardła, tkliwością węzłów chłonnych, bólami mięśni, bólami stawów, bólami głowy, nieefektywnym snem oraz powysiłkowymi zawrotami głowy (kryteria mniejsze) [Fukuda 1994]. Za bezpośrednią przyczynę tych zaburzeń uważa się zastój krwi w LŻN, co w konsekwencji nasila zastój krwi w żyłę nadnerczowej. Powoduje to nieprawidłową kontrolę i aktywację nadnerczy, przede wszystkim ich rdzenia.

W 1990 roku Shintaku i wsp. jako pierwsi zaobserwowali zależność między białkomoczem ortostatycznym a utrudnieniem odpływu krwi z lewej żyły nerkowej w przebiegu ZDO [Shintaku 1990]. Zaczęto coraz częściej tą patologię wskazywać jako jedną z głównych przyczyn tego typu białkomoczu. Do tej pory ukazało się jedynie kilka doniesień potwierdzających znamienne wyższą częstość występowania zespołu dziadka do orzechów u pacjentów z białkomoczem ortostatycznym [Lee 1997, Ekim 1999, Ekim 2006, Park 2002, Park 2005, Ha 2006, Shin 2007].

Częstość występowania zespołu dziadka do orzechów w populacji dziecięcej jak i dorosłych do tej pory nie została oszacowana. Wynika to przede wszystkim z różnorodności oraz nieswoistości objawów klinicznych, które zespół ten może wywołać oraz z powodu jego dotychczas skomplikowanej i inwazyjnej diagnostyki. Rozpoznanie zespołu nadmiernego ucisku lewej żyły nerkowej (zespołu dziadka do orzechów) opiera się na ocenie zwiększonej różnicy ciśnień między poszerzoną lewą

żyłą nerkową, a żyłą główną dolną w czasie badania wenograficznego lewej żyły nerkowej [Buschi 1980]. Izolowane poszerzenie lewej żyły nerkowej jest prawdopodobnie częstym zjawiskiem u osób zdrowych, nie dającym jakichkolwiek objawów klinicznych. Widoczne w badaniu tomografii komputerowej poszerzenie lewej żyły nerkowej stwierdzono u 51% badanej grupy 39 dzieci, bez ewidentnych objawów klinicznych [Zerin 1991]. W 1990 roku Shintaku przebadął grupę 80 dzieci w wieku 11-12 lat. Cechy ZDO stwierdził u 9 z nich (11%), a u 3 z tych dzieci potwierdził on białkomocz ortostatyczny. Badania ultrasonograficzne autorzy wykonywali w pozycji półsiedzącej.

2. Warianty anatomiczne lewej żyły nerkowej

Klasyczny zespół dziadka do orzechów związany jest z nadmiernym uciskiem lewej żyły nerkowej przez tętnicę krezkową górną i aortę (Rys. 2). Możemy także spotkać warianty przebiegu i budowy lewej żyły nerkowej wynikające z zaburzenia w rozwoju embrionalnym [Smereczyński 1993] jak zaaortalny przebieg lewej żyły nerkowej stwierdzany u około 1,7-3,4 % populacji [Minniti 2002]. Taki układ lewej żyły nerkowej może być przyczyną tzw. tylnego zespołu dziadka do orzechów lub zaaortalnego zespołu dziadka do orzechów [Lau 1986, Ekim 1999, Gibo 1998, Ali-El Dein 2003]. Kolejną anomalią naczyniową lewej żyły nerkowej jest obecność drożnej gałęzi przed i zaaortalnej lewej żyły nerkowej tzw. pierścień okołoaortalny. Częstość powyższego wariantu lewej żyły nerkowej szacuje się na 2,4-8,7% [Minniti 2002].

Objawy typowe dla zespołu dziadka do orzechów można także stwierdzić w przypadku innych nieprawidłowości – ucisk lewej żyły nerkowej przez tętnicę nerkową, zakrzepica LŻN, ucisk LŻN przez masę patologiczną (torbiel, włóknienie zaotrzewnowe) czy też zespół dziadka do orzechów w nerce przeszczepionej [Basile 2007, Faizan 2002, Krishnan 2007, Powell 2000].

3. Rozpoznanie zespołu dziadka do orzechów

Do tej pory przyjętym tzw. złotym standardem w diagnostyce zespołu dziadka do orzechów jest badanie wenograficzne lewej żyły nerkowej z oceną różnicy ciśnień między lewą żyłą nerkową a żyłą główną. Jako wartość graniczną przyjęto różnicę ciśnień powyżej 3 mmHg [Nishimura 1986]. Według niektórych autorów już wartość różnicy ciśnień powyżej 1mmHg należy uznać za nieprawidłową [Beinart 1981]. Z

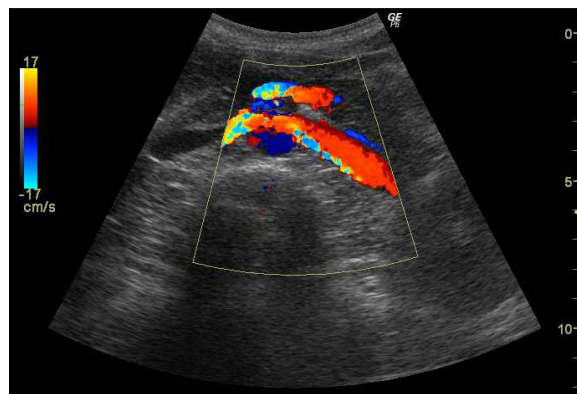
tego względu jako punkt odcięcia uznano wartość 3 mmHg a wartości między 1 i 3 mmHg jako graniczne. Ze względu na inwazyjność wenografii stale poszukuje się innych alternatywnych metod diagnostycznych ZDO, które można wykorzystać w populacji pacjentów pediatrycznych. Jedną z nich jest badanie rezonansu magnetycznego ułatwiające rozpoznanie zarówno ucisku lewej żyły nerkowej jak i obecności ewentualnego krążenia obocznego. W diagnostyce zespołu dziadka do orzechów wykorzystuje się także tomografię komputerową z szczególnym wykorzystaniem naczyniowej tomografii komputerowej trójwymiarowej (3D) [Kaneko 2001]. Od drugiej połowy lat 80-tych opisuje się przydatność badania ultrasonograficznego w diagnostyce zespołu dziadka do orzechów. Jako pierwszy przydatność ultrasonograficznej oceny lewej żyły nerkowej opisał Wolfish i wsp. w 1986 roku (Rys. 5) [Wolfish 1986]

Od tej pory pojawiły się liczne doniesienia próbujące wykorzystać tą metodę w diagnostyce utrudnionego odpływu krwi z lewej żyły nerkowej. Opierają się one głównie na ocenie szerokości LŻN w miejscu jej największego poszerzenia i zwężenia oraz ocenie maksymalnej prędkości przepływu krwi w tych miejscach. Większość autorów nie wykorzystuje do analizy bezwzględnych wartości tych parametrów ze względu na ich niską swoistość [Okada 1998]. Podobnie jak w badaniu wenograficznym sama szerokość LŻN w miejscu poszerzenia ma raczej niewielkie znaczenie kliniczne, natomiast istotnym diagnostycznie jest gradient ciśnień między poszerzoną częścią LŻN a żyłą główną dolną.

Rys. 5 Obraz lewej żyły nerkowej w opcji B-mode

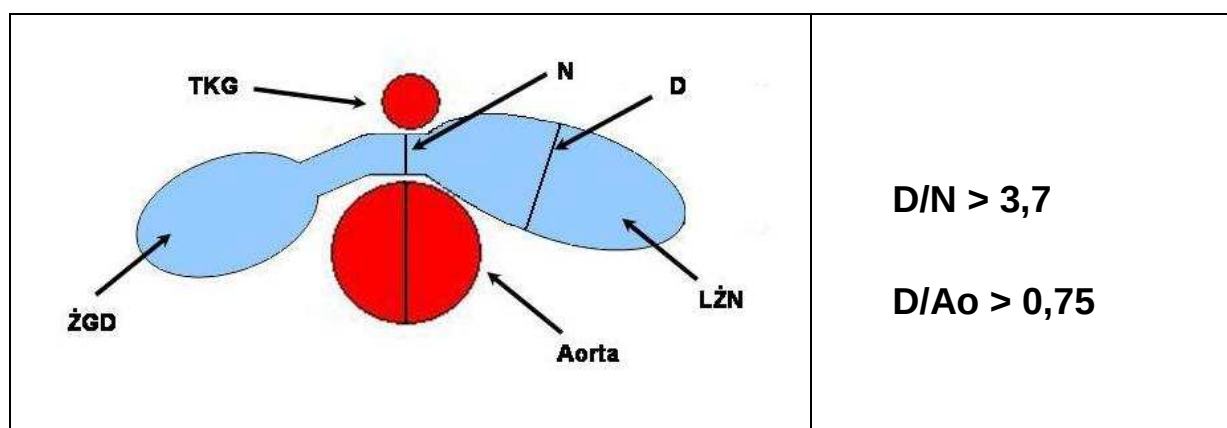


Rys. 6 Obraz lewej żyły nerkowej w opcji kolorowego dopplera



Pierwsze doniesienie na temat wykorzystania ultrasonograficznego badania dopplerowskiego w diagnostyce zespołu dziadka do orzechów przedstawił Stavros i wsp. (Rys. 6) [Stavros 1994]. Dwa lata później Kim i wsp. (1996) podjęli próbę usystematyzowania ultrasonograficznych kryteriów zespołu dziadka do orzechów u pacjentów z krwinkomoczem. Jako punkt odcięcia przyjęli wartość 5 zarówno dla stosunku szerokości lewej żyły nerkowej w miejscu jej największego poszerzenia i zwężenia (D/N) jak i stosunku prędkości maksymalnych przepływów w tych miejscach (V_{maxN}/V_{maxD}) [Kim 1994]. W późniejszym okresie jeszcze kilkakrotnie starano się sprecyzować kryteria zespołu dziadka do orzechów. Jednym z ciekawszych opracowań u dzieci była ocena pacjentów z zespołem dziadka do orzechów z krwinko- i krwimoczem przeprowadzona przez Okadę i wsp. w 1998 roku [Okada 1998]. Opracowali kryteria dla mikro i makrohaturii u dzieci. Jako punkt odcięcia przyjęli wartości $D/N > 3,7$, $D/Ao > 0,75$ oraz różnica w szerokości prawej i lewej żyły nerkowej $> 1,7\text{mm}$ (D – średnica lewej żyły nerkowej w najszerszym miejscu, N – średnica lewej żyły nerkowej na odcinku zwężenia między aortą i tętnicą kręzkową górną, Ao – średnica aorty (Rys. 7).

Rys. 7 Schemat lokalizacji poszczególnych parametrów ocenianych w badaniu ultrasonograficznym w opcji B-mode. [Rysunek wzorowany na rycinie Okada M. Clinical Nephrology 1998]



D – średnica lewej żyły nerkowej w najszerszym miejscu, N – średnica lewej żyły nerkowej na odcinku zwężenia między aortą i tętnicą kręzkową górną, Ao – średnica aorty, $LŻN$ – lewa żyła nerkowa, TKG – tętnica kręzkowa górna, $ŻGD$ – żyła główna dolna

W przypadku białkomoczu ortostatycznego kryteria rozpoznania zespołu dziadka do orzechów w populacji dziecięcej zostały opracowane przez Parka i wsp. w 2002

roku [Park 2002]. Na podstawie wykonanych badań przyjęli oni wartość 4,16 jako graniczną dla ilorazu średnicy lewej żyły nerkowej w najszerszym i największym miejscu (D/N) oraz 3,98 dla ilorazu maksymalnych prędkości przepływu odpowiednio miejscu przewężenia i w miejscu poszerzenia lewej żyły nerkowej (V_{maxN}/V_{maxD}).

Kolejnym przełomowym opracowaniem oceniającym rolę badania ultrasonograficznego w diagnostyce ZDO była praca Fitoza i wsp. 2007 [Fitoz 2007]. Opracowali oni po raz pierwszy kryteria ultrasonograficzne ZDO zarówno dla oceny w pozycji leżącej jak i stojącej. Autorzy ci twierdzą, że badanie w pozycji stojącej dzieci z białkomoczem ortostatycznym zwiększa czułość badania ultrasonograficznego o 30 %, a swoistości o 20% w porównaniu do badania w typowej pozycji leżącej.

Badania wiążące białkomocz ortostatyczny z zespołem dziadka do orzechów wykonywane były dotychczas głównie w populacji azjatyckiej (Korea, Hong Kong, Japonia), różniącej się parametrami antropometrycznymi (wzrost, waga, BMI) od populacji kaukaskiej. Do tej pory ukazało się w literaturze anglojęzycznej jedno opracowanie tureckie [Fitoz 2007] oraz jedno włoskie [Ragazzi 2008] dotyczące zespołu dziadka do orzechów i białkomoczu ortostatycznego.

Zjawisko to jest nadal niedostatecznie poznane i sprawia duże trudności diagnostyczne. Częstość występowania zespołu dziadka do orzechów w populacji dziecięcej, szczególnie u dzieci kaukaskich nie została tej pory oceniona. Przeszkodą w stawianiu jego rozpoznania była dotychczas konieczność wykonania u dzieci z niewielkimi objawami klinicznymi obciążających lub inwazyjnych badań. Czynnikiem utrudniającym badanie ultrasonograficzne w populacji dziecięcej są także gazy jelitowe, bardzo wąski odcinek lewej żyły nerkowej na odcinku przewężenia oraz poziomy jego przebieg, co znacząco utrudnia odpowiednie dobranie kąta bramki dopplerowskiej w czasie oceny prędkości maksymalnej w tym miejscu [Cho 2001, Okada 1998, Park 2005].

4. Leczenie zespołu dziadka do orzechów

Do tej pory leczenie przyczynowe zespołu dziadka do orzechów jest zaakceptowane dla populacji osób dorosłych z nasilonymi objawami krwawienia do układu wyprowadzającego nerki lewej. Wykonywano balonoplastykę LŻN z zakładaniem stentów żylnych [Chen 2005, Chipsa 2001], przeszczep lewej żyły nerkowej [Kim 2006, Chuang 1997], łączenie żyły gonadalnej z żyłą biodrową lub

przeszczep tętnicy krezkowej górnej [Zhang 2003]. W literaturze dostępne są także doniesienia o próbach terapii kwasem acetylosalicylowym zespołu związanego z objawami przewlekłego zmęczenia [Scholbach 2007], a inhibitorami konwertazy angiotensyny w przypadku białkomoczu ortostatycznego [Ha 2006].

W populacji dziecięcej interwencja chirurgiczna jak i przewlekła farmakoterapia jest stosowana jedynie w wybranych przypadkach.

ROZDZIAŁ II: CEL PRACY

Białkomocz ortostatyczny stanowi najczęstszą postać białkomoczu u dzieci i młodzieży. Potencjalną przyczyną jego występowania jest zwiększone ciśnienie panujące w lewej żyły nerkowej uciśniętej przez aortę i tętnicę kręzkową górną. Istnieje potrzeba poszukiwania nieinwazyjnych metod rozpoznania zespołu dziadka do orzechów jak i określenia częstości jego występowania w populacji dziecięcej z białkomoczem ortostatycznym.

Celem pracy jest:

- 1. Charakterystyka parametrów ultrasonograficznych lewej żyły nerkowej oraz ocena ich czułości i swoistości w różnicowaniu białkomoczu u dzieci.**
- 2. Opracowanie ultrasonograficznych kryteriów zespołu dziadka do orzechów u dzieci z białkomoczem na podstawie własnego materiału.**

ROZDZIAŁ III: MATERIAŁY I METODY

Materiał

W przedstawionej pracy doktorskiej przebadano łącznie 145 dzieci w wieku od 8 do 18 lat. Grupę badaną stanowiły dzieci z białkomoczem pozostające pod opieką Poradni przy Klinice Chorób Nerek i Nadciśnienia Tętniczego Dzieci i Młodzieży GUMed, natomiast grupę kontrolną zdrowe dzieci z ujemnym wywiadem w kierunku schorzeń nefrologicznych. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Niezależnej Komisji Bioetycznej przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym. Wszystkie osoby kwalifikowane do badanych grup były informowane o dobrowolnym udziale w badaniu. Badania wykonane były po uzyskaniu pisemnej zgody dziecka i rodzica na udział w badaniu.

Grupę badaną podzielono na trzy podgrupy (Tabela 2):

grupa nr 1 – 50 dzieci z izolowanym białkomoczem ortostatycznym

grupa nr 2 – 44 dzieci z białkomoczem kłębuszkowym nie spełniającym kryteria zespołu nerczycowego

grupa nr 3 – 51 dzieci zdrowych stanowiących grupę kontrolną.

Nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy między poszczególnymi grupami w zakresie płci ($p=0,72$) oraz wieku (ANOVA: $F=0,48$; $p=0,62$) (Tabela 2 i 3).

Tabela 2 Liczebność oraz płeć dzieci w badanych grupach chorych z białkomoczem oraz w grupie kontrolnej.

Liczebność	Grupa 1	Grupa 2	Grupa 3
Płeć męska	26	21	27
Płeć żeńska	24	23	24
Razem	50	44	51

Tabela 3 Średni wiek dzieci w badanych grupach

	Grupa 1	Grupa 2	Grupa 3
Wiek (średnia w latach)	14,15±1,64	14,21±2,79	14,57±2,34

MATERIAŁY I METODY

Do grupy nr 1 zakwalifikowano dzieci z rozpoznaniem izolowanym białkomoczem ortostatycznym, do grupy drugiej zakwalifikowano pacjentów z klinicznymi cechami glomerulopatii z wykonaną oceną histopatologiczną biopsjatu nerki. Wyniki badań histopatologicznych wycinków biopsyjnych nerki przedstawiono w tabeli 4.

Do grupy kontrolnej nr 3 włączono dzieci zdrowe z ujemnym wywiadem w kierunku kłębuszkowego zapalenia nerek. Dzieci zakwalifikowane do grupy nr 2 oraz nr 3 zostały dobrane pod względem wieku oraz płci względem grupy nr 1.

Tabela 4 Rozpoznanie histopatologiczne biopsjatu nerki dzieci z białkomoczem kłębuszkowym (Grupa 2)

Liczebność	Procent (%)	Rozpoznanie
6	13,6	Nefropatia IgA
10	22,7	Zespół Schönleina Henocha
3	6,8	Zespół Alporta
7	15	Nefropatia toczniowa
2	4,5	FSGS - Segmentalne/ogniskowe szkliwienie kłębuszków nerkowych
2	4,5	Segmentalne rozplemowe śródwłośniczkowe kłębuszkowe zapalenie nerek
3	6,8	Kłębuszkowe zapalenie nerek z rozplemem mezangium
2	4,5	Błoniasto rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek
1	2,2	Przewlekłe śródmiąższowe zapalenie nerek
1	2,2	Choroba cienkich błon podstawnych
2	4,5	Glomerulopatia wywołana kompleksami immunologicznymi
1	2,2	Ostre kłębuszkowe zapalenie nerek
3	6,8	niespecyficzne zmiany kłębuszkowe

Metody

U wszystkich badanych dzieci wykonano badania kliniczne oraz badania ultrasonograficzne .

I Badania kliniczne obejmowały:

1. pomiary antropometryczne
2. pomiar ciśnienia krwi,
3. badania moczu oceniające obecność i nasilenie białkomoczu
4. badania w kierunku białkomoczu ortostatycznego

U dzieci z białkomoczem wykonano ponadto

5. badania funkcji nerek oraz badania immunologiczne.

II Badania ultrasonograficzne obejmowały ocenę:

- przebiegu, szerokości oraz prędkości przepływu krwi w lewej żyły nerkowej
- wybranych współczynników ultrasonograficznych lewej żyły nerkowej
- szerokości i prędkości przepływu krwi w prawej żyły nerkowej

Populację badaną dzieci z białkomoczem ortostatycznym, z białkomoczem kłębuszkowym oraz dzieci grupy kontrolnej porównano pod względem podstawowych parametrów antropometrycznych (wzrost, masa ciała, BMI, powierzchnia ciała).

Przeprowadzono analizę wartości diagnostycznej mierzonych parametrów i wyliczonych z nich współczynników szerokości oraz przepływu krwi w lewej żyły nerkowej oraz ich zależności z występowaniem białkomoczu ortostatycznego.

W tym celu porównano badane grupy pod względem:

1. średnich wartości wybranych parametrów ultrasonograficznych LŻN
2. wpływu pozycji ciała na ich wielkość
3. częstości występowania cech ultrasonograficznych utrudnionego odpływu krwi z lewej żyły nerkowej (zespołu dziadka do orzechów)
4. częstości występowania anomalii lewej ż nerkowej

Określono ponadto:

5. wartości graniczne poszczególnych parametrów ultrasonograficznych LŻN dla grupy polskich dzieci
6. ich czułość i swoistość w wyodrębnieniu chorych z białkomoczem ortostatycznym
7. ich wartość predykcyjną w rozpoznaniu zespołu dziadka do orzechów

8. ich zależność od pomiarów antropometrycznych (masy ciała, wzrostu, BMI, powierzchni ciała)
9. zależność wielkości białkomoczu od wielkości badanych parametrów ultrasonograficznych

I Badania kliniczne

1. Pomiary antropometryczne

Wzrost oraz masę ciała przedstawiono w postaci centyli wzrostu i masy ciała dla odpowiedniej płci i wieku według normogramów opracowanych przez Palczewską i wsp.[Palczewską 1999]. Na podstawie powyższych danych obliczono indeksy masy ciała korzystając z wzoru $BMI = \text{masa ciała (kg)} / [\text{wzrost (m)}]^2$ oraz powierzchnię ciała z wzoru Mostellera: $\text{powierzchnia ciała (m}^2\text{)} = ([\text{wzrost(cm)} \times \text{masa ciała(kg)}] / 3600)^{1/2}$.

2. Pomiar ciśnienia tętniczego krwi

Pomiaru ciśnienia tętniczego krwi dokonywano zgodnie z zaleceniami „The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescence” wykonywanych w standaryzowanych warunkach [National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents 2004]. Pomiary wykonano aparatem oscylometrycznym Dinamap DPC 120X-EN firmy GE.

3. Badania moczu

Z porcji moczu oznaczono stężenie białka (metodą immunoturbimetryczną), albumin (metodą immunoturbimetryczną) oraz kreatyniny (metodą spektrofotometryczną). Następnie obliczano ilość obecnego w porcji moczu białka oraz albumin w przeliczeniu na 1 gram wydalanej kreatyniny – odpowiednio współczynnik Ginsberga oraz ACR (Albumin Creatinine Ratio). Jako normę dla współczynnika Ginsberga przyjęto wartość 0,2 [Ginsberg 1983, Houser 1984]. Za wartości graniczne dla stężenia albumin w porcji moczu przyjęto – 20 mg/dl oraz dla wskaźnika ACR - 30 mg albumin /g kreatyniny [Guignard 2004].

W wykonanych zbiórkach moczu oznaczano stężenie białka metodą immunoturbidometryczną. Wszystkie oznaczenia laboratoryjne wykonano w Centralnym Laboratorium Klinicznym Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

4. Badania w kierunku białkomoczu ortostatycznego.

Wykonano 2 rodzaje prób ortostatycznych :

a/ oznaczenie wskaźnika Ginsberga w rannej porcji moczu oraz porcji moczu pobranej po 30 minutach chodzenia w pozycji wyprostowanej (w hiperlordozie) [Lee 1997, Seung 1997, Wyszowska 2003].

b/ oznaczenie wydalania białka ze zbiórki dobowej moczu podzielonej na dwie 12 godzinne porcje. Porcja dzienna była zbierana przez 12 godzin normalnej aktywności dziecka, porcja nocna była zbierana przez 12 godzin w czasie leżenia [Kashif 2003].

5. Badania funkcji nerek oraz badania immunologiczne

W grupie pacjentów z białkomoczem ortostatycznym (grupa 1) oraz chorych z kłębuszkowym zapaleniem nerek (grupa 2) wykonano badania laboratoryjne oceniające wydolność nerek (kreatynina, mocznik, elektrolity), morfologię, proteinogram, obecność antygenu HBs, poziom przeciwciał anti-HCV i anti-HBS, CRP oraz podstawowy panel immunologiczny (stężenie składowych dopełniacza C3, C4 oraz immunoglobulin)

Funkcję nerek oceniano na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy oraz wyliczonej na podstawie formuły Schwartz wielkości filtracji kłębuszkowej [72].

Stężenie kreatyniny w surowicy oznaczono metodą Jaffe'go (odczynnik firmy Abbot) aparatem Architekt c8000 Abbot Laboratories.

II Badanie ultrasonograficzne nerek oraz żył nerkowych

U wszystkich badanych wykonano badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej z oceną dopplerowską naczyń nerkowych. Badania wykonywała jedna osoba, przy użyciu aparatu GE Logiq 500 (GE Medical Systems, Waukesha, WI, USA) z zastosowaniem głowicy szerokospektralnej typu convex 3,5-5 MHz oraz liniowej 8,2-11 MHz.

Ultrasonograficzną ocenę narządów miękkich jamy brzusznej przeprowadzano w pozycji leżącej na plecach, pomiary nerek natomiast wykonywano w pozycji leżącej na brzuchu.

W opcji B-mode oceniano szerokość żyły głównej dolnej oraz średnicę aorty celem oceny stopnia nawodnienia badanego na podstawie tzw. współczynnika IVC/Ao, czyli ilorazu szerokości żyły głównej dolnej i aorty. Normy współczynnika przyjęto na

podstawie opracowania autorstwa Kosiak i wsp. [Kosiak 2008]. W przypadku stwierdzenia jego nieprawidłowych wartości badanie powtarzano po odpowiednim nawodnieniu badanego.

Pomiary parametrów lewej żyły nerkowej zarówno w prezentacji B-mode jak i w opcji dopplerowskiej wykonywano w pozycji leżącej na plecach oraz w pozycji stojącej.

Ocena ultrasonograficzna nerek i naczyń nerkowych została wykonana przy zachowaniu zbliżonych parametrów aparatu ultrasonograficznego. W czasie oceny w prezentacji B-mode parametry aparatu ustawiano na najwyższą możliwą częstotliwość celem uzyskania optymalnego obrazowania. Podczas obrazowania naczyń nerkowych w opcji kolorowego Dopplera optymalizowano prędkości przepływu celem eliminacji artefaktów. Pomiary prędkości maksymalnych w odpowiednich naczyniach krwionośnych wykonywano przy zachowaniu kąta próbkowania $< 60^\circ$.

1. Ocena ultrasonograficzna lewej żyły nerkowej

Pomiary lewej żyły nerkowej wykonywano w pozycji leżącej oraz w pozycji stojącej. Szerokość lewej żyły nerkowej (w wymiarze przednio-tylnym) oceniano w miejscu jej największego poszerzenia (D) (odcinek proksymalny) oraz w miejscu jej przewężenia (N) tj. w miejscu krzyżowania się LŻN z aortą i tętnicą kręgową górną (odcinek dystalny) lub w miejscu przejścia między aortą i kręgosłupem w przypadku zaaortalnego przebiegu lewej żyły nerkowej.

Wartości prędkości maksymalnej przepływu krwi (odpowiednio V_{maxD} i V_{maxN}) oceniano w miejscu poszerzenia LŻN (V_{maxD}) oraz w miejscu przewężenia LŻN (V_{maxN}) wykorzystując opcję spektralnego Dopplera.

Na podstawie otrzymanych wyników obliczano współczynniki D/N – iloraz szerokości LŻN w miejscu poszerzenia i przewężenia LŻN, V_{maxN}/V_{maxD} - iloraz prędkości maksymalnych w miejscu przewężenia i poszerzenia LŻN odpowiednio dla pozycji leżącej i stojącej [Park 2005, Fitoz 2007].

Jako wyjściowe ultrasonograficzne kryteria istotnego zwężenia LŻN (zespołu dziadka do orzechów) przyjęto punkty odcięcia powyższych wskaźników zaproponowane przez Fitoza i wsp. (Tabela 5) [Fitoz 2007].

Tabela 5 Wartości graniczne parametrów ultrasonograficznych LŻN - D/N i VmaxN/VmaxD zaproponowanych przez Fitoza i wsp. 2007 [Fitoz 2007]

Oceniany parametr	Wartość graniczna	Pozycja badania
D/N	> 3,8	Leżąca
	> 5,58	Stojąca
VmaxN/VmaxD	> 4,23	Leżąca
	> 5,14	Stojąca

W pozycji na plecach oceniano dodatkowo średnicę prawej żyły nerkowej w okolicy wnęki oraz prędkość maksymalną przepływu krwi w opcji spektralnego Dopplera.

W badaniu zwracano uwagę także na obecność wariantów anatomicznych przebiegu LŻN, czyli zaaortalnego przebiegu LŻN oraz pierścienia okołoaortalnego.

2. Opracowanie kryteriów rozpoznania zespołu dziadka do orzechów dla badanej grupy polskich dzieci

Na podstawie wykonanych pomiarów ultrasonograficznych oraz wyliczeń wymienionych powyżej wskaźników D/N oraz VmaxN/VmaxD opracowano własne punkty odcięcia przyjmując za wartości graniczne wielkość powyżej 5 centyla. W opracowaniu wartości granicznych ilorazów D/N, VmaxN/VmaxD wyłączono dzieci z zaaortalnym przebiegiem LŻN.

Ze względu na napotkane u części pacjentów trudności techniczne w ocenie LŻN w miejscu jej przewężenia wprowadzono nowy parametr - współczynnik V_{maxD}/D^2 (stosunek prędkości maksymalnych przepływu krwi w miejscu poszerzenia oraz szerokości w miejscu poszerzenia wyrażone w jednostkach [1/cm*s]). Parametr ten wyprowadzono przez analogię do wzoru na ciągłość strugi cieczy. Ze względu, iż współczynnik ten jest odwrotnie proporcjonalny do przepływu przez lewą żyłę nerkową, jako wartość graniczną przyjęto wartość 95 centyla dla populacji dzieci z białkomoczem ortostatycznym.

W szacowaniu punktów maksymalnej czułości i specyficzności dla poszczególnych parametrów przepływu krwi w lewej żyłę nerkowej wykonano analizy kwantylowe oraz wykreślono krzywe ROC. W celu porównania wartości predykcyjnej poszczególnych parametrów obliczano pole powierzchni pod krzywą (AUC).

3. Ocena zależności między nasileniem białkomoczu, a wielkością badanych ultrasonograficznych parametrów LŻN

Przeanalizowano zależność między wielkością białkomoczu dobowego, procentowym dziennym wydalaniem białka a wartością D/N, V_{maxN}/V_{maxD} oraz V_{maxD}/D^2 .

III Metody statystyczne

Materiał do analizy statystycznej objął dane 145 dzieci pozostających pod opieką Kliniki Chorób Nerek i Nadciśnienia Dzieci i Młodzieży GUMed. Zasadniczy tor analizy dotyczył wartości diagnostycznej mierzonych parametrów lewej żyły nerkowej i ich korelacji z występowaniem białkomoczu ortostatycznego, ich zależności od płci, wieku oraz pomiarów antropometrycznych (masa ciała, wzrostu, BMI, powierzchni ciała). Całość analiz wykonano z zastosowaniem testów parametrycznych (test T-Studenta, ANOVA, regresja liniowa), po uprzednim sprawdzeniu normalności rozkładu analizowanych zmiennych testem Kolmogorova-Smirnova. Jako rezultaty podawano wartość statystyk testowych, poziom istotności p, w wybranych sytuacjach przedział ufności (CI). W szacowaniu punktów maksymalnej czułości i specyficzności dla poszczególnych parametrów oceny lewej żyły nerkowej wykonano analizy kwartylowe oraz wykreślono krzywe ROC (receiver operating characteristic). Przy porównywaniu częstości występowania zespołu „dziadka do orzechów” w zależności od obranego punktu odcięcia zastosowano test χ^2 . Dane kliniczne oraz wyniki badań laboratoryjnych oraz badania obrazowe gromadzono w bazie danych stworzonej przy użyciu programu Microsoft Excel dla Windows XP. Obliczenia wykonane zostały przy wykorzystaniu pakietu oprogramowania statystycznego SAS 9.1.3 licencjonowanego dla Wydziału Lekarskiego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

ROZDZIAŁ IV: WYNIKI

I Badania kliniczne

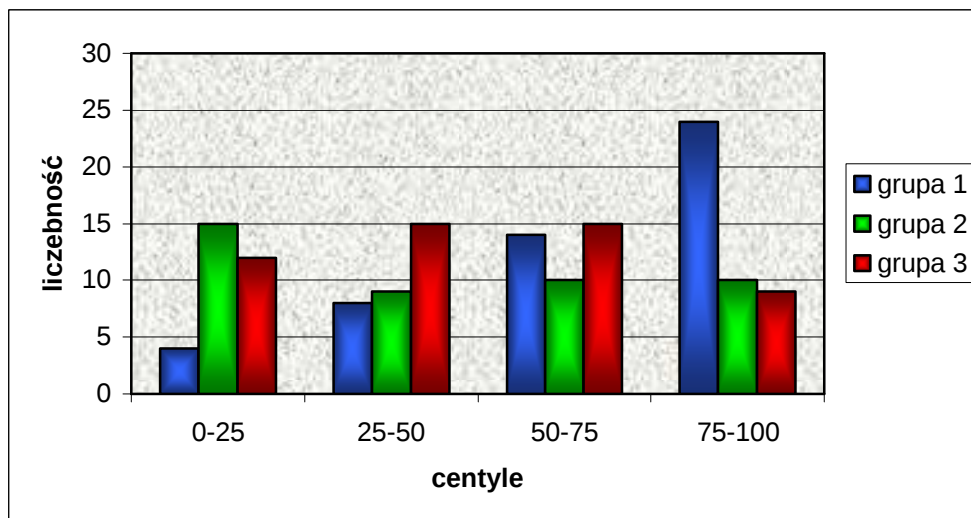
1. Pomiary antropometryczne dzieci z białkomoczem ortostatycznym, białkomoczem kłębuszkowym oraz dzieci zdrowych.

Stwierdzono statystycznie znamioną różnicę we wzroście między grupą dzieci z białkomoczem ortostatycznym (grupa 1) i grupą dzieci z białkomoczem kłębuszkowym (grupa 2) ($p=0,004$) oraz grupą kontrolną (grupa 3) ($p=0,02$). Nie stwierdzono statystycznie różnicy we wzroście między grupą 2 i 3 ($p=0,29$) (Tabela 6, Rys. 8).

Tabela 6 Średni wzrost dzieci w poszczególnych grupach badanych

	Grupa 1	Grupa 2	Grupa 3
Wzrost (cm)	167,78±10,1	159,61±15,57	162,62±12,0

Rys.8 Rozkład centyli wzrostu dzieci w badanych grupach.

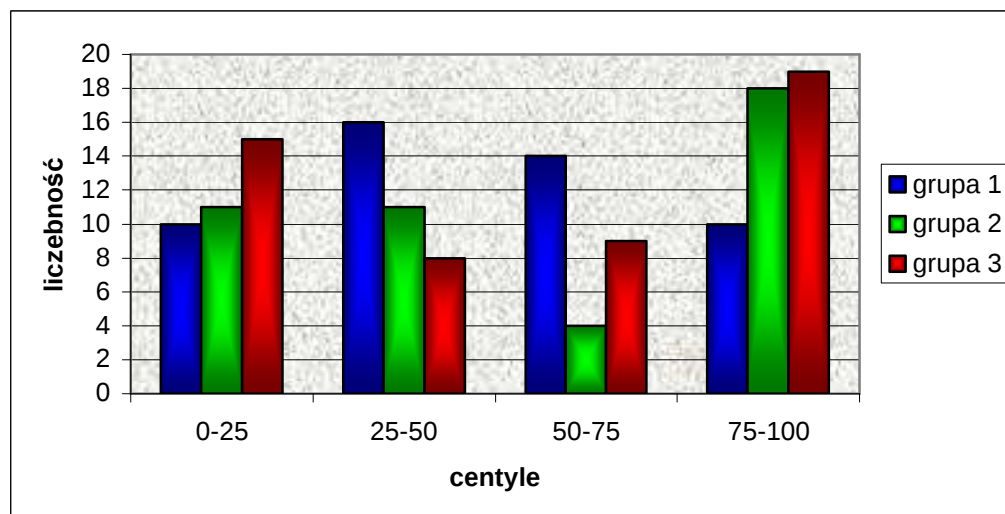


Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w zakresie masy ciała między poszczególnymi grupami ($F= 0,185$ $p=0,83$) (Tabela 7, Rys. 9).

Tabela 7. Rozkład masy ciała w poszczególnych grupach badanych

	Grupa 1	Grupa 2	Grupa 3
Masa ciała (kg)	53,69±9,86	55,24±17,3	54,99±13,9

Rys.9 Rozkład centyli masy ciała dzieci w badanych grupach.

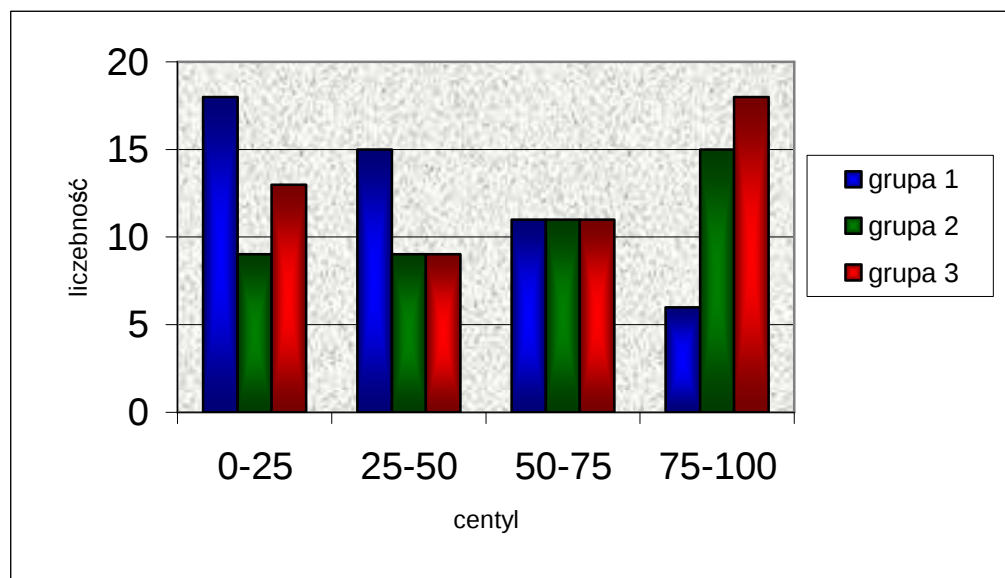


Średnie wartości BMI różniły się istotnie pomiędzy grupami 1 i 2 ($p=0,01$). Grupy 1 i 3 ($p=0,09$) oraz 2 i 3 ($p=0,24$) nie różniły się znacząco pod względem BMI (Tabela 8, Rys. 10).

Tabela 8 Średnie wartości BMI w poszczególnych grupach.

	Grupa 1	Grupa 2	Grupa 3
BMI (kg/m^2)	$18,92 \pm 2,23$	$21,18 \pm 4,15$	$20,38 \pm 3,19$

Rys.10 Rozkład centyli BMI dzieci w badanych grupach.



Nie stwierdzono znamiennych różnic w zakresie wartości średnich powierzchni ciała w poszczególnych grupach ($F=0,1$; $p=0,91$) (Tabela 9).

Tabela 9 Rozkład średnich wartości powierzchni ciała w poszczególnych grupach.

	Grupa 1	Grupa 2	Grupa 3
Powierzchnia ciała (m^2)	$1,57 \pm 0,18$	$1,55 \pm 0,31$	$1,56 \pm 0,26$

2. Pomiar ciśnienia krwi

U wszystkich dzieci zakwalifikowanych do badania stwierdzono prawidłowe wartości ciśnienia (<95 centyl w zależności od płci, wieku i wzrostu) w czasie wykonywania badania ultrasonograficznego.

3. Badania moczu

Średnie wartości wydalania dobowego białka, 12-godzinne wydalania białka w pozycji leżącej i stojącej oraz wydalania białka w porcji moczu po nocy i po próbie ortostatycznej przedstawiono w tabeli 10.

Tabela 10 Średnie wartości dobowej utraty białka, wydalania białka i albumin w porcji moczu po nocy.

Średnia $\pm$ OS	Grupa 1	Grupa 2	Grupa 3
Białkomocz w moczu po nocy [g/dl]	$0,16 \pm 0,09$	$1,31 \pm 1,61$	$0,16 \pm 0,1$
Albuminuria [mg/dl]	$23,3 \pm 25,5$	$846,1 \pm 1311$	$14,08 \pm 11,44$
Białkomocz dobowy	$0,36 \pm 0,33$	$1,33 \pm 1,53$	$0,1 \pm 0,08$
Współczynnik Ginsberga białko/1g kreatyniny	$0,1 \pm 0,06$	$0,88 \pm 1,03$	$0,09 \pm 0,05$
ACR albuminy/ 1g kreatyniny	$12,56 \pm 30,8$	$50,25 \pm 67,22$	$7,2 \pm 6,9$

ACR – stosunek wydalania albuminy w przeliczeniu na 1 gram wydalonej kreatyniny, OS – odchylenie standardowe

4. Badania w kierunku białkomoczu ortostatycznego

Średnie wartości wydalania białka w wykonanych próbach ortostatycznych przedstawiono w tabeli 11.

Tabela 11 Średnie wartości wydalania białka z moczem w poszczególnych grupach

Średnia ± OS	Grupa 1	Grupa 2	Grupa 3
Białko w moczu po nocy (g/1g kreatyniny)	0,1±0,06	0,88±1,03	0,09±0,05
Białko w moczu po 30 min chodzenia(g/1g kreatyniny)	0,7±0,78	1,91±3,35	0,1±0,05
12 godzinna utrata białka w moczu zebranego w pozycji leżącej (g/12h)	0,08± 0,04	0,63±0,99	0,04±0,03
12 godzinna zbiórka moczu zebranego podczas aktywności dziennej (g/12h)	0,29±0,32	0,72±0,68	0,05±0,04

U 10 dzieci (18%) z białkomoczem ortostatycznym stwierdzono prawidłowe dobowe wydalanie białka z moczem. Z powyższych 10 osób u 9 stwierdzono cechy zespołu dziadka do orzechów w badaniu ultrasonograficznym. W grupie dzieci z białkomoczem ortostatycznym nie stwierdzono wydalania dobowego białka powyżej 1g/24h.

5.Badania funkcji nerek oraz badania immunologiczne

U wszystkich dzieci, u których wykonano ocenę stężenia kreatyniny (grupa 1 i 2) stwierdzono prawidłową wydolność nerek z GFR powyżej 90 ml/min/1,73m². Nie stwierdzono istotnych odchyleń w badaniach profilu nerkowego, ani w badaniach immunologicznych w grupie pacjentów z białkomoczem ortostatycznym.

II. Ocena ultrasonograficzna lewej żyły nerkowej

1. Charakterystyka wybranych parametrów ultrasonograficznych LŻN

Wartości średnie szerokości LŻN w miejscu jej poszerzenia (D) oraz zwężenia (N) oraz prędkości maksymalne przepływu krwi w miejscu jej poszerzenia (VmaxD) oraz zwężenia (VmaxN) mierzonych w pozycji leżącej oraz stojącej przedstawiono dla poszczególnych grup w tabelach 12 oraz 13.

Tabela 12 Średnie wartości pomiarów badania ultrasonograficznego lewej żyły nerkowej D, N, VmaxD oraz VmaxN mierzonych w pozycji leżącej

	D (mm)	N (mm)	VmaxD (cm/s)	VmaxN(cm/s)
Grupa 1	9,10 ±1,87	1,21 ±0,57	23,97 ±8,52	127,39 ±50,95
Grupa 2	7,13 ±1,85	1,88 ±0,69	32,10 ±9,76	90,06 ±40,47
Grupa 3	7,07 ±1,78	1,62 ±0,76	25,26 ±9,02	93,98 ±47,25

D – szerokość LŻN w miejscu poszerzenia, N – szerokość LŻN w miejscu zwężenia, VmaxD – prędkość maksymalna przepływu krwi w miejscu poszerzenia LŻN, VmaxN - prędkość maksymalna przepływu krwi w miejscu zwężenia

Tabela 13 Średnie wartości pomiarów badania ultrasonograficznego lewej żyły nerkowej D, N, VmaxD oraz VmaxN mierzonych w pozycji stojącej.

	D (mm)	N (mm)	VmaxD (cm/s)	VmaxN(cm/s)
Grupa 1	10,49 ±2,02	0,80 ±0,29	14,75 ±6,58	144,27 ±61,85
Grupa 2	7,80 ±2,18	1,56 ±0,68	24,43 ±10,40	97,90 ±61,27
Grupa 3	7,81 ±1,79	1,37 ±0,75	18,09 ±6,76	93,90 ±51,47

D – szerokość LŻN w miejscu poszerzenia, N – szerokość LŻN w miejscu zwężenia, VmaxD – prędkość maksymalna przepływu krwi w miejscu poszerzenia LŻN, VmaxN - prędkość maksymalna przepływu krwi w miejscu zwężenia

Stwierdzono istotną statystycznie różnicę w zakresie szerokości lewej żyły nerkowej w miejscu jej poszerzenia (D) i zwężenia (N) oraz w maksymalnych prędkościach przepływu w miejscu poszerzenia (VmaxD) oraz zwężenia LŻN (VmaxN) pomiędzy grupą 1, a grupą 2 oraz pomiędzy grupą 1, a grupą kontrolną

WYNIKI

($p=0,05$) dla pomiarów dokonanych zarówno w pozycji leżącej jak i stojącej. Nie stwierdzono różnicy w zakresie w/w pomiarów pomiędzy grupą 2, a grupą 3 dla pomiarów wykonanych w obydwu pozycjach (Tabela 14,15).

Tabela 14 Podsumowanie istotności różnic w analizowanych pomiarach ultrasonograficznych LŻN pomiędzy badanymi grupami wykonanych w pozycji leżącej

Szerokość LŻN w miejscu D	Różnica między średnimi (mm)	95% przedział ufności (CI)	Znamienna różnica dla $p<0,05$
Grupy 1-2	1,97	1,07-2,86	Tak
Grupy 1-3	2,02	1,15-2,88	Tak
Grupy 2-3	0,05	- 0,84-0,94	Nie
Szerokość LŻN w miejscu N	Różnica między średnimi (mm)	95% przedział ufności (CI)	Znamienna różnica dla $p<0,05$
Grupy 1-2	-0,67	-0,99 do -0,34	Tak
Grupy 1-3	-0,41	-0,73 do -0,09	Tak
Grupy 2-3	0,26	-0,07 – 0,59	Nie
Vmax D	Różnica między średnimi (cm/s)	95% przedział ufności (CI)	Znamienna różnica dla $p<0,05$
Grupy 1-2	1,97	1,07-2,87	Tak
Grupy 1-3	2,02	1,16-2,89	Tak
Grupy 2-3	0,05	-0,95-0,84	Nie
VmaxN	Różnica między średnimi (cm/s)	95% przedział ufności (CI)	Znamienna różnica dla $p<0,05$
Grupy 1-2	37,33	14,48-60,18	Tak
Grupy 1-3	33,41	11,41-55,41	Tak
Grupy 2-3	-3,92	-26,67-18,82	Nie

D – szerokość LŻN w miejscu poszerzenia, N – szerokość LŻN w miejscu zwężenia, VmaxD – prędkość maksymalna przepływu krwi w miejscu poszerzenia LŻN, VmaxN - prędkość maksymalna przepływu krwi w miejscu zwężenia

WYNIKI

Tabela 15 Podsumowanie istotności różnic w analizowanych pomiarach ultrasonograficznych LŻN pomiędzy badanymi grupami wykonanych w pozycji stojącej

Szerokość LŻN w miejscu D	Różnica między średnimi (mm)	95% przedział ufności (CI)	Znamienna różnica dla $p<0,05$
Grupy 1-2	1,97	1,07-2,86	Tak
Grupy 1-3	2,02	1,15-2,88	Tak
Grupy 2-3	0,05	- 0,84-0,94	Nie
Szerokość LŻN w miejscu D	Różnica między średnimi (mm)	95% przedział ufności (CI)	Znamienna różnica dla $p<0,05$
Grupy 1-2	2,69	1,72-3,67	Tak
Grupy 1-3	2,68	1,74-3,62	Tak
Grupy 2-3	-0,01	-0,99 -0,96	Nie
Vmax D	Różnica między średnimi (cm/s)	95% przedział ufności (CI)	Znamienna różnica dla $p<0,05$
Grupy 1-2	-9,68	-13,58 do -5,77	Tak
Grupy 1-3	-3,34	-7,10-0,42	Tak
Grupy 2-3	6,33	2,44-10,22	Nie
VmaxN	Różnica między średnimi (cm/s)	95% przedział ufności (CI)	Znamienna różnica dla $p<0,05$
Grupy 1-2	46,37	17,85-74,90	Tak
Grupy 1-3	50,37	22,77-77,98	Tak
Grupy 2-3	4,00	-24,53 – 32,53	Nie

D – szerokość LŻN w miejscu poszerzenia, N – szerokość LŻN w miejscu zwężenia, VmaxD – prędkość maksymalna przepływu krwi w miejscu poszerzenia LŻN, VmaxN - prędkość maksymalna przepływu krwi w miejscu zwężenia

2. Charakterystyka współczynników ultrasonograficznych LŻN

Średnie wartości współczynników ultrasonograficznych lewej żyły nerkowej D/N, VmaxN/VmaxD i VmaxD/D² wyliczone z pomiarów wykonanych w pozycji leżącej oraz stojącej przedstawiono w tabeli 16, 17, 18.

Stwierdzono istotne statystycznie ($p<0,05$) różnice między grupami 1 i 2 oraz 1 i 3 w zakresie wartości D/N zarówno w pozycji leżącej jak i stojącej. Nie stwierdzono natomiast statystycznie znamiennej różnicy między grupami 2 i 3 (tabela 21).

Stwierdzono znamiennej statystycznie różnicę dla średnich wartości współczynnika V_{maxN}/V_{maxD} między grupą 1 i 2 oraz między grupą 1 i 3 zarówno w pozycji leżącej jak i stojącej. Nie uzyskano natomiast znamiennych różnic w zakresie grupy 2 i 3 (Tabela 19).

Średnie wartości V_{maxD}/D^2 różniły się znamiennej między grupami 1 i 2 oraz 1 i 3 na poziomie istotności $p=0,05$ zarówno w pozycji leżącej i stojącej, natomiast między grupą 2 i 3 różnica ta była istotna tylko w pozycji stojącej (Tabela 19).

Tabela 16 Średnie wartości współczynnika ultrasonograficznego D/N dla pozycji leżącej i stojącej w badanych grupach dzieci

	D/N w pozycji leżącej	D/N w pozycji stojącej
Grupa 1	9,22 ± 4,51	14,9 ± 7,35
Grupa 2	4,37 ± 2,24	6,19 ± 4,01
Grupa 3	5,78 ± 4,12	7,42 ± 4,4

D/N – stosunek szerokości w miejscu poszerzenia i przewężenia LŻN

Tabela 17 Średnie wartości współczynnika ultrasonograficznego V_{maxN}/V_{maxD} dla pozycji leżącej i stojącej w badanych grupach dzieci.

	V_{maxN}/V_{maxD} w pozycji leżącej	V_{maxN}/V_{maxD} w pozycji stojącej
Grupa 1	6,16 ± 3,49	10,8 ± 5,43
Grupa 2	3,0 ± 1,45	5,2 ± 4,84
Grupa 3	4,13 ± 2,65	5,45 ± 3,38

V_{maxN}/V_{maxD} – stosunek prędkości maksymalnych w miejscu przewężenia i poszerzenia LŻN

Tabela 18 Średnie wartości współczynnika V_{maxD}/D^2 w pozycji leżącej i stojącej w badanych grupach dzieci

	V_{maxD}/D^2 w pozycji leżącej	V_{maxD}/D^2 w pozycji stojącej
Grupa 1	34,2 ± 20,9	15,6 ± 10,8
Grupa 2	80,4 ± 54,5	55,1 ± 50,2
Grupa 3	64,6 ± 52,1	36,6 ± 28,7

V_{maxD} – prędkość maksymalna w miejscu poszerzenia LŻN, D – szerokość LŻN w miejscu jej poszerzenia

WYNIKI

Tabela 19 Podsumowanie istotności różnic w analizowanych współczynnikach ultrasonograficznych LŻN pomiędzy badanymi grupami dla pomiarów wykonanych w pozycji leżącej oraz stojącej

D/N w pozycji leżącej	Różnica między średnimi	95% przedział ufności (CI)	Znamienna różnica dla $p < 0,05$
Grupy 1-2*	4,86	2,98 - 5,24	tak
Grupy 1-3*	3,44	1,65 – 5,24	tak
Grupy 2-3	- 1,40	- 3,26 – 0,45	nie
D/N w pozycji stojącej	Różnica między średnimi	95% przedział ufności (CI)	Znamienna różnica dla $p < 0,05$
Grupy 1-2*	3.861	1,14-6,57	tak
Grupy 1-3*	3.975	1,34-6,6	tak
Grupy 2-3	0.114	-2,6-2,83	nie
VmaxN/VmaxD w pozycji leżącej	Różnica między średnimi	95% przedział ufności (CI)	Znamienna różnica dla $p < 0,05$
Grupy 1-2*	3,14	0,72-3,28	tak
Grupy 1-3*	2,00	1,8-4,47	tak
Grupy 2-3	1,13	-0,18-2,46	nie
VmaxN/VmaxD w pozycji stojącej	Różnica między średnimi	95% przedział ufności (CI)	Znamienna różnica dla $p < 0,05$
Grupy 1-2*	5,61	3.35-7.87	tak
Grupy 1-3*	7,47	3.11-7.47	tak
Grupy 2-3	0,31	-1.93-2.56	nie
VmaxD/D ² w pozycji leżącej	Różnica między średnimi	95% przedział ufności (CI)	Znamienna różnica dla $p < 0,05$
Grupy 1-2*	46	24,1-68	tak
Grupy 1-3*	30,3	9,2-51,4	tak
Grupy 2-3	15,7	-6,1-37,6	nie
VmaxD/D ² w pozycji stojącej	Różnica między średnimi	95% przedział ufności (CI)	Znamienna różnica dla $p < 0,05$
Grupy 1-2*	39,4	23-55,6	tak
Grupy 1-3*	20,9	5,3-36,6	tak
Grupy 2-3*	18,4	2,3-34,6	tak

Ocena parametrów ultrasonograficznych LŻN w zależności od pozycji ciała.

Średnie różnic pomiędzy wartościami współczynników D/N , V_{maxN}/V_{maxD} oraz V_{maxD}/D^2 w pozycji leżącej i stojącej oznaczone jako $\Delta D/N$, $\Delta V_{maxN}/V_{maxD}$ oraz $\Delta V_{maxD}/D^2$ przedstawiono dla poszczególnych grup w tabeli 20,21,22.

Stwierdzono znamiennej statystycznie różnicę między współczynnikami $\Delta D/N$ wyliczonymi z pomiarów dokonanych w pozycji leżącej oraz stojącej (Tabela 20).

We wszystkich badanych grupach stwierdzono istotną statystycznie różnicę w $\Delta V_{maxN}/V_{maxD}$ między pozycją leżącą i stojącą (Tabela 21). Wartości $\Delta V_{maxD}/D^2$ były istotne statystycznie w każdej z badanych grup (Tabela 22).

Tabela 20 Różnica w zakresie współczynnika D/N w pozycji stojącej i leżącej dla poszczególnych grup.

	$\Delta D/N$	p
Grupa 1	5,68	0,0001
Grupa 2	1,82	0,0005
Grupa 3	1,70	0,0037

$\Delta D/N$ - różnica między średnimi pomiarów współczynnika D/N w pozycji stojącej i leżącej

Tabela 21 Różnica w zakresie współczynnika V_{maxN}/V_{maxD} między pozycją stojącą i leżącą w poszczególnych grupach.

	$\Delta V_{maxN}/V_{maxD}$	p
Grupa 1	4,65 $\pm$ 5,45	0,0001
Grupa 2	2,17 $\pm$ 4,17	0,0012
Grupa 3	1,35 $\pm$ 2,95	0,0019

$\Delta V_{maxN}/V_{maxD}$ - różnica wartości współczynnika w pozycji stojącej i leżącej

Tabela 22 Różnica w zakresie współczynnika V_{maxD}/D^2 między pozycją stojącą i leżącą w poszczególnych grupach.

Grupa	$\Delta V_{maxD}/D^2$	p
1	18,6 $\pm$ 17,6	0,0001
2	25,2 $\pm$ 58,1	0,0061
3	28,0 $\pm$ 48,6	0,0001

$\Delta V_{maxD}/D^2$ - różnica między średnimi wartościami współczynnika w pozycji stojącej i leżącej

WYNIKI

Średnie wartości dla różnic $\Delta D/N$, $\Delta V_{\max N}/V_{\max D}$ były znamienne większe w grupie 1 w porównaniu do grupy 2 i 3. Nie stwierdzono znamiennej różnicy w wartościach $\Delta V_{\max D}/D^2$ pomiędzy grupami.

Nie stwierdzono znamiennej różnicy w wartościach $\Delta D/N$, $\Delta V_{\max N}/V_{\max D}$ oraz $\Delta V_{\max D}/D^2$ między grupą 2 i 3 (Tabela 23).

Tabela 23 Porównanie średnich wartości $\Delta D/N$, $\Delta V_{\max N}/V_{\max D}$, $\Delta V_{\max D}/D^2$ pomiędzy poszczególnymi grupami

$\Delta D/N$	Różnica między średnimi	95% przedział ufności (CI)	Znamienne różnica dla $p < 0,05$
Grupy 1-2*	3,89	4,11-8,26	tak
Grupy 1-3*	3,95	4,42-9,01	tak
Grupy 2-3	0,06	-3,77-3,57	nie
$\Delta V_{\max N}/V_{\max N}$	Różnica między średnimi	95% przedział ufności (CI)	Znamienne różnica dla $p < 0,05$
Grupy 1-2*	2,5	1,74-5,69	tak
Grupy 1-3*	3,29	2,14-6,62	tak
Grupy 2-3	0,79	-0,97-2,13	nie
$\Delta V_{\max D}/D^2$	Różnica między średnimi	95% przedział ufności (CI)	Znamienne różnica dla $p < 0,05$
Grupy 1-2	6,6	-2,83-1,5	nie
Grupy 1-3	-9,3	-3,02-1,14	nie
Grupy 2-3	2,7	-2,42-1,88	nie

3. Częstość występowania znamiennego poszerzenia LŻN (zespołu dziadka do orzechów) w badaniu USG w poszczególnych grupach na podstawie kryteriów wg. Fitoza 2007

Odsetek dzieci spełniających kryteria rozpoznania istotnego zwężenia lewej żyły nerkowej wg Fitoza przedstawiono w tabeli 24 dla oceny w pozycji leżącej i w pozycji stojącej. Częstość występowania zespołu dziadka do orzechów była większa w grupie dzieci z białkomoczem ortostatycznym (88%), w stosunku do grupy dzieci z białkomoczem kłębuszkowym (27%) i grupy kontrolnej (31%) (Tabela 24).

WYNIKI

Tabela 24 Częstość występowania istotnego poszerzenia LŻN w badanych grupach

Grupa (liczebność)	Badanie w pozycji leżącej		
	D/N	VmaxN/VmaxD	Oba parametry spełniają kryteria ZDO
1 (50)	44 (88%)	29 (58%)	27 (54%)
2 (44)	22 (50%)	8 (18%)	7 (15,9%)
3 (51)	30 (59%)	20 (39%)	15 (29%)
Grupa (liczebność)	Badanie w pozycji stojącej		
	D/N	VmaxN/VmaxD	Oba parametry spełniają kryteria ZDO
1 (50)	49 (98%)	44 (88%)	44 (88%)
2 (44)	18 (41%)	15 (34%)	12 (27%)
3 (51)	28 (54%)	22 (43%)	16 (31%)

Najwyższą czułość w diagnostyce zespołu dziadka do orzechów u dzieci z białkomoczem ortostatycznym przy zachowanej wysokiej swoistości uzyskano, gdy spełnione były oba kryteria D/N i VmaxN/VmaxD w pozycji stojącej osiągając odpowiednio czułość 88% a swoistość 69%.

Częstość występowania wartości granicznych poszczególnych parametrów oprócz VmaxN/VmaxD w pozycji leżącej była znamienne większa w grupie 1 w porównaniu do pozostałych grup. Nie stwierdzono istotnej różnicy między grupą 2 i 3 (Tabela 25).

Tabela 25. W tabeli przedstawiono wartości p dla różnic w częstości rozpoznania ZDO między poszczególnymi grupami

	W pozycji leżącej		
	D/N	VmaxN/VmaxD	Oba parametry spełniają kryteria ZDO
Grupa 1-2	p<0,0001	p<0,0001	p=0,0001
Grupa 1-3	p<0,0001	p=0,06	p=0,01
Grupa 2-3	p=0,38	p=0,02	p=0,11
	W pozycji stojącej		
	D/N	VmaxN/VmaxD	Oba parametry spełniają kryteria ZDO
Grupa 1-2	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
Grupa 1-3	p<0,0001	p<0,0001	p=0,002
Grupa 2-3	p=0,09	p=0,32	p=0,23

4. Kryteria własne rozpoznania zespołu dziadka do orzechów u pacjentów z białkomoczem ortostatycznym

Centylowy rozkład wartości współczynników D/N oraz VmaxN/VmaxD obliczanych z pomiarów wykonanych u dzieci z białkomoczem ortostatycznym (Grupa 1) w pozycji leżącej i stojącej przedstawiono w tabeli 26, a dla współczynnika VmaxD/D² w tabeli 27. Dla współczynnika D/N i VmaxN/VmaxD zaznaczono punkt odcięcia dla wartości 5-go centyla; dla współczynnika VmaxD/D² punkt odcięcia stanowiła wartość 95-go centyla.

Tabela 26 Rozkład centylowy wartości współczynników D/N i VmaxN/VmaxD w zależności od pozycji ciała.

Centyl	D/N na leżąco	D/N na stojąco	VmaxN/VmaxD na leżąco	VmaxN/VmaxD na stojąco
95	18,33	26,25	12,94	19,08
90	16,71	21,67	11,94	18,77
75	12,41	17,58	8,22	13,98
50	8,41	13,00	5,04	9,46
25	5,34	11,51	3,10	6,93
10	3,73	8,00	2,42	5,06
5	3,33	6,38	2,18	4,27

Tabela 27. Rozkład centylowy wartości współczynnika VmaxD/D² w zależności od pozycji ciała.

Centyl	VmaxD/D ² na leżąco	VmaxD/D ² na stojąco
95	79,5	38,1
90	75,8	33,2
75	46,8	22,5
50	32,6	12,2
25	17,9	8,5
10	10,6	5,0
5	10,0	3,5

WYNIKI

W tabeli 28 przedstawiono częstość występowania istotnego poszerzenia lewej żyły nerkowej w badaniu USG z zastosowaniem punktów odcięcia przedstawionych powyżej.

Tabela 28 Częstość występowania znamienego poszerzenia LŻN w badanych grupach według zaproponowanych własnych wartości granicznych dla współczynników D/N i VmaxN/VmaxD.

Grupa (liczebność)	W pozycji leżącej		
	D/N	VmaxN/VmaxD	Oba parametry spełniają kryteria ZDO
1 (50)	48 (96%)	47 (94%)	47(94%)
2 (44)	27 (61%)	31 (70%)	23 (52%)
3 (51)	32 (63%)	39 (76%)	32 (63%)
Grupa (liczba dzieci)	W pozycji stojącej		
	D/N	VmaxN/VmaxD	Oba parametry spełniają kryteria ZDO
1 (50)	48 (96%)	47 (94%)	46 (92%)
2 (44)	15 (34%)	19 (43%)	12 (27%)
3 (51)	24 (47%)	31(61%)	18 (35%)

Tabela 29 W tabeli przedstawiono wartości p dla różnic w częstości rozpoznania ZDO między poszczególnymi grupami

	W pozycji leżącej		
	D/N	VmaxN/VmaxD	Oba parametry spełniają kryteria ZDO
Grupa 1-2	p<0,0001	p=0,003	p<0,0001
Grupa 1-3	p<0,0001	p=0,013,	p<0,0001
Grupa 2-3	p=0,89	p=0,33	p=0,12
	W pozycji stojącej		
	D/N	VmaxN/VmaxD	Oba parametry spełniają kryteria ZDO
Grupa 1-2	p<0,0001	p<0,0001	<0,0001
Grupa 1-3	p<0,0001	p<0,0001	<0,0001
Grupa 2-3	p=0,14	p=0,09	p=0,23

Częstość występowania ZDO u dzieci z białkomoczem ortostatycznym była znamienne wyższa w stosunku do dzieci z białkomoczem kłębuszkowym, oraz do grupy kontrolnej, przy braku różnicy między grupą 2 i 3 (Tabela 29).

Czułość i swoistość współczynników D/N i VmaxN/VmaxD w rozpoznaniu zespołu dziadka do orzechów u dzieci z białkomoczem ortostatycznym według kryteriów własnych przedstawiono w tabeli 30. Najwyższą czułość przy zachowanej wysokiej swoistości uzyskano, gdy spełnione były oba kryteria D/N i VmaxN/VmaxD w pozycji stojącej osiągając odpowiednio czułość 92%, a swoistość 65%.

Tabela 30 Czułość i swoistość poszczególnych parametrów ultrasonograficznych w rozpoznaniu zespołu dziadka do orzechów u dzieci z białkomoczem ortostatycznym

Badanie w pozycji leżącej		
	Czułość	Swoistość
D/N	96 %	41 %
VmaxN /VmaxD	94 %	24 %
Obydwa współczynniki jednocześnie	94 %	37 %
Badanie w pozycji stojącej		
	Czułość	Swoistość
D/N	96 %	53 %
VmaxN /VmaxD	94 %	49 %
Obydwa współczynniki jednocześnie	92%	65 %

Wartość diagnostyczna nowego współczynnika V_{maxD}/D^2

Częstość rozpoznania ZDO dla punktu odcięcia nowego współczynnika V_{maxD}/D^2 przedstawiono w tabeli 31. Częstość rozpoznania ZDO na podstawie w/w współczynnika była wyższa w grupie dzieci z białkomoczem ortostatycznym (94-96%) w stosunku do grupy dzieci z białkomoczem kłębuszkowym (45%) oraz grupy kontrolnej (64%).

Współczynnik V_{maxD}/D^2 wykazywał wysoką czułość, ale niską swoistość w rozpoznaniu ZDO u dzieci z białkomoczem ortostatycznym (Tabela 32).

WYNIKI

Tabela 31 Częstość rozpoznania ZDO w badanych grupach na podstawie nowego współczynnika $V_{\max D}/D^2$

Grupa (liczba dzieci)	W pozycji leżącej	W pozycji stojącej
	$V_{\max D}/D^2$	$V_{\max D}/D^2$
1 (50)	48 (96%)	47 (94%)
2 (44)	25 (56%)	20 (45%)
3 (51)	39 (76%)	33 (64%)

Tabela 32 Czułość i swoistość parametru $V_{\max D}/D^2$

	W pozycji leżącej	W pozycji stojącej
Czułość	96%	94 %
Swoistość	24 %	36 %

5. Porównanie czułości i swoistości stosowanych kryteriów rozpoznania zespołu dziadka do orzechów u dzieci z białkomoczem ortostatycznym

W tabeli 33 przedstawiono czułość i swoistość poszczególnych parametrów ultrasonograficznych LŻN po zastosowaniu wartości granicznych zaproponowanych przez różnych autorów w badanej populacji dzieci.

Tabela 33 Czułość i swoistość ultrasonograficznych parametrów rozpoznania ZDO w zależności od przyjętych punktów odcięcia wg różnych autorów.

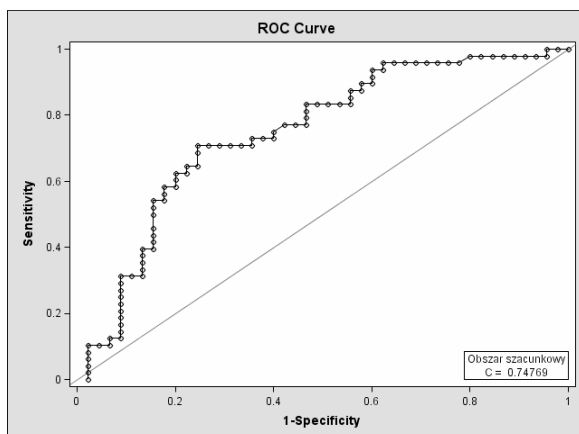
Autor/ Rok	D/N	Czułość	swoistość	$V_{\max N}/V_{\max D}$	czułość	swoistość
Kim 1996	5	77%	52%	5	53%	71%
Park 2002	4,16	83%	44%	3,98	62%	51%
Fitoz 2007 Badanie na leżąco	3,8	87%	41%	4,23	56%	55%
Fitoz 2007 Badanie na stojąco	5,58	97%	44%	5,14	87%	53%
Kryteria własne dla badania na leżąco	3,33	96 %	41%	2,18	94 %	24 %
Kryteria własne dla badania na stojąco	6,38	96 %	53%	4,27	94 %	49 %

Najwyższą czułość w rozpoznania ZDO w populacji dziecięcej mają kryteria D/N Fitoza (97%) oraz kryteria własne D/N przedstawione w pracy doktorskiej (96%) dla badania w pozycji stojącej. Kryteria te posiadają swoistość odpowiednio 44% oraz 52%. Największą swoistość w rozpoznaniu ZDO u dzieci z białkomoczem mają kryteria Kima dla V_{maxN}/V_{maxD} (71%) przy czułości odpowiednio 53%.

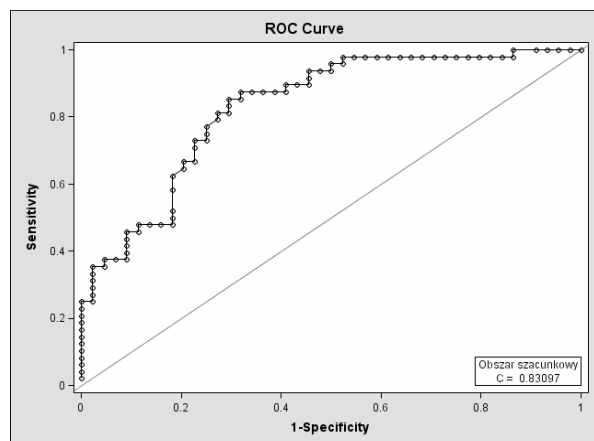
6. Analiza ROC i wartość predykcyjna poszczególnych współczynników ultrasonograficznych

Zależność czułości od 1/specyficzności dla współczynników D/N, V_{maxN}/V_{maxD} oraz V_{maxD}/D (badanych w pozycji leżącej i stojącej) w rozpoznawaniu białkomoczu ortostatycznego przedstawiono na rycinach 10-17.

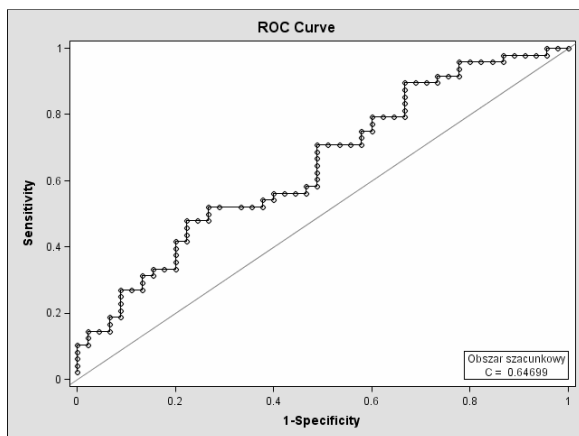
Rys.10 Zależność czułości od 1/specyficzność dla współczynnika D/N w pozycji leżącej



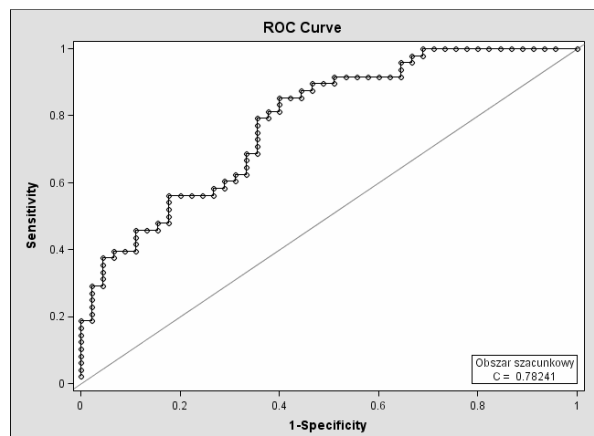
Rys.11 Zależność czułości od 1/specyficzność dla współczynnika D/N w pozycji stojącej



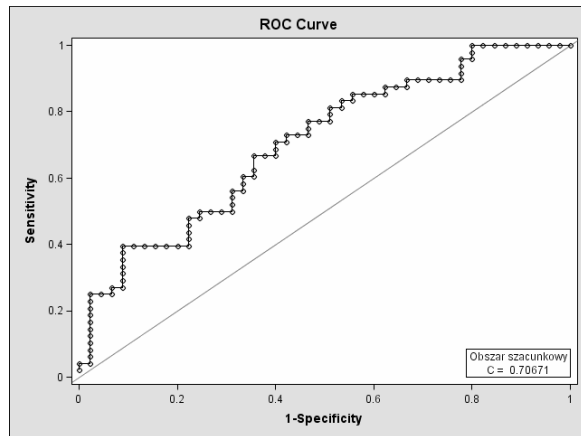
Rys.12 Zależność czułości od 1/specyficzność dla współczynnika V_{maxN}/V_{maxD} w pozycji leżącej



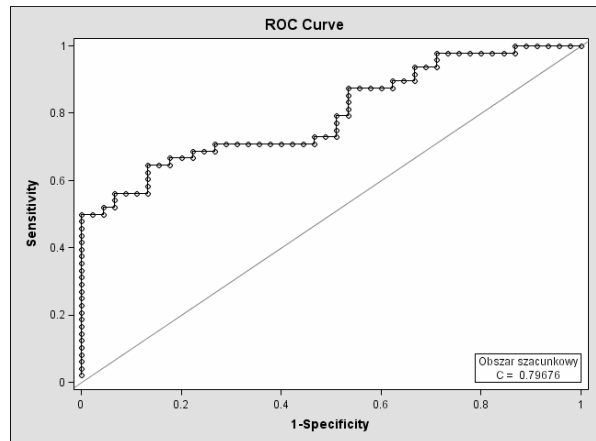
Rys.13 Zależność czułości od 1/specyficzność dla współczynnika V_{maxN}/V_{maxD} w pozycji stojącej



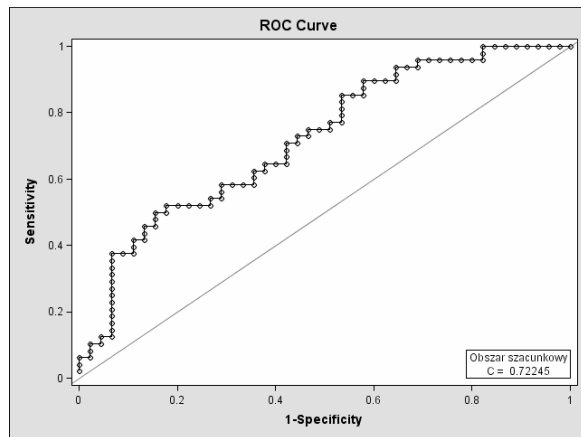
Rys.14 Zależność czułości od 1/specyficzność dla współczynnika $V_{max}D/D^2$ w pozycji leżącej



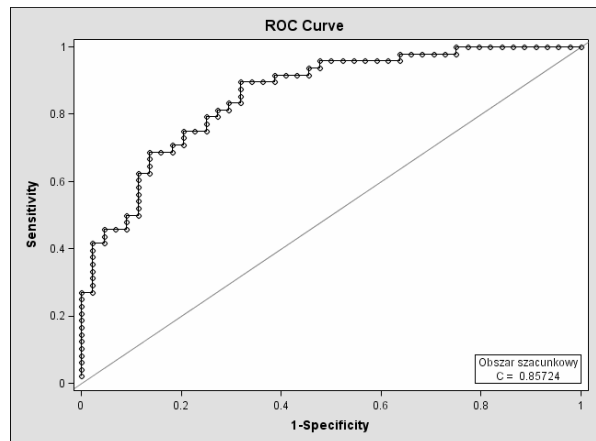
Rys.15 Zależność czułości od 1/specyficzność dla współczynnika $V_{max}D/D^2$ w pozycji stojącej



Rys.16 Zależność czułości od 1/specyficzność przy ocenie współczynnika D/N i $V_{max}N/V_{max}D$ jednocześnie w pozycji leżącej



Rys.17 Zależność czułości od 1/specyficzność przy ocenie współczynnika D/N i $V_{max}N/V_{max}D$ jednocześnie w pozycji stojącej



W tabeli 34 podsumowano wartości obszaru szacunkowego dla poszczególnych parametrów ultrasonograficznych na podstawie analizy wyników dzieci z białkomoczem ortostatycznym oraz dzieci w grupie kontrolnej (grupy 1 i 3).

Tabela 34 Zestawienie wartości AUC dla poszczególnych parametrów ultrasonograficznych rozpoznania ZDO.

	D/N	$V_{max}N/V_{max}D$	$V_{max}D/D^2$	D/N i $V_{max}N/V_{max}D$ jednocześnie
Obszar szacunkowy (AUC) – pozycja leżąca	0,74	0,64	0,7	0,72
Obszar szacunkowy (AUC) – pozycja stojąca	0,83	0,78	0,79	0,85

Na podstawie analizy ROC wartość predykcyjna białkomoczu ortostatycznego dla poszczególnych parametrów D/N, VmaxN/VmaxD oraz VmaxD/D² była największa w pozycji stojącej. Najwyższy wynik uzyskano oceniając parametr D/N i VmaxN/VmaxD w pozycji stojącej jednocześnie (AUC =0,85) (Tabela 36).

7. Porównanie szerokości lewej i prawej żyły nerkowej

Nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy w szerokości prawej żyły nerkowej między badanymi grupami ($p > 0,05$).

Stwierdzono statystycznie zmienną różnicę w szerokości lewej i prawej żyły nerkowej w grupie 1 i 3 ($p = 0,02$). Średnia różnica w szerokości obydwu żył wynosiła 2,7mm w grupie 1 oraz 0,8mm w grupie 3. Różnica ta była znamienne większa w grupie 1 dzieci z białkomoczem ortostatycznym. W grupie 2 nie stwierdzono różnicy w średnich wartościach szerokości lewej i prawej żyły nerkowej (0,5 mm) (Tabela 35).

Tabela 35 Średnia szerokość prawej i lewej żyły nerkowej w miejscu poszerzenia (D) dla dzieci badanych w pozycji leżącej.

	szerokość prawej żyły nerkowej (mm)	szerokość lewej żyły nerkowej (mm)	p
grupa 1	6,48 ±1,59	9,10 ±1,87	$p < 0,001$
grupa 2	6,63 ±2,98	7,13 ±1,85	$p = 0,64$
grupa 3	6,3 ±1,43	7,07 ±1,78	$p = 0,02$

8. Zależność szerokości prawej i lewej żyły nerkowej od parametrów antropometrycznych w grupie kontrolnej

Stwierdzono zmienną dodatnią korelację szerokości prawej żyły nerkowej w miejscu poszerzenia u dzieci w grupie kontrolnej z:

wiekiem ($k = 0,43$, $p = 0,003$),

wzrostem ($k = 0,44$, $p = 0,003$),

masą ciała ($k = 0,45$, $p = 0,002$),

BMI ($k = 0,40$, $p = 0,007$),

powierzchnią ciała ($k = 0,46$, $p = 0,002$),

bez istotnej statystycznie zależności od płci (w teście Anova $F = 0,24$; $p = 0,78$).

Stwierdzono znamiennej statystycznie korelację między szerokością LŻN w miejscu poszerzenia z płcią męską ($F= 5,3$, $p=0,02$), powierzchnią ciała ($k=0,29$; $p=0,04$) oraz wzrostem ($k=0,44$, $p=0,001$) w grupie 1. Nie stwierdzono natomiast korelacji szerokości LŻN z wiekiem (grupa 1 $k=0,14$, $p=0,33$), BMI (grupa 1 $k=-0,09$; $p=0,54$) oraz masą ciała (grupa 1 $k=0,21$; $p=0,13$) w żadnej z grup.

W grupie 3 kontrolnej nie stwierdzono korelacji między szerokością LŻN, a parametrami antropometrycznymi – wiekiem ($k=0,09$, $p=0,48$), wzrostem ($k=0,25$, $p=0,08$), masą ciała ($k=0,03$, $p=0,81$), powierzchnią ciała ($k=0,56$, $p=0,09$) i BMI ($k=-0,15$, $p=0,28$).

9. Analiza parametrów antropometrycznych w grupie dzieci z cechami zespołu dziadka do orzechów i dziećmi z prawidłowym obrazem LŻN

Stwierdzono znamiennej statystycznie różnicę w zakresie wzrostu i BMI między dziećmi z poszerzoną lewą żyłą nerkową w badaniu ultrasonograficznym, a dziećmi z prawidłową morfologią lewej żyły nerkowej na poziomie istotności $p<0,05$. Nie uzyskano tej zależności w zakresie wieku, masy ciała oraz powierzchni ciała. Średnie wartości poszczególnych parametrów przedstawiono w tabeli 36.

Tabela 36 Średnie wartości parametrów antropometrycznych w grupie dzieci z zmiennym z poszerzeniem LŻN oraz dzieci z prawidłowym obrazem LŻN.

parametr	Grupa dzieci z poszerzeniem LŻN w badaniu USG	Grupa dzieci z prawidłowym obrazem LŻN w badaniu USG	p
liczebność	76	69	
wiek (lata)	14,58 ± 1,88	14,03 ± 2,63	0,14
wzrost (cm)	166,82 ± 10,45	159,81 ± 14,44	0,001
masa ciała	53,72 ± 11,02	55,55 ± 16,62	0,44
BMI (kg/m ²)	19,12 ± 2,48	21,22 ± 3,85	0,002
powierzchnia ciała (m ²)	1,57 ± 0,2	1,55 ± 0,3	0,75

10. Zależność nasilenia białkomoczu od wartości współczynników ultrasonograficznych LŻN

Zależność między poszczególnymi współczynnikami ultrasonograficznymi, a stopniem nasilenia dobowej utraty białka, procentowym dziennym wydalaniem białka dla grupy 1 i grupy 2 przedstawiono w tabeli 37 i 38.

Nie stwierdzono korelacji między ultrasonograficznymi parametrami oceny LŻN (D/N , V_{maxN}/V_{maxD} , V_{maxD}/D^2), a stopniem nasilenia białkomoczu na poziomie istotności $p=0,05$.

Tabela 37 Zależność wielkości współczynników ultrasonograficznych oceny LŻN a białkomoczem w grupie 1.

	Dobowa utrata białka z moczem (g/24h)	Procentowe dzienne wydalanie białka z moczem (%)
D/N w pozycji leżącej	$k=0,12$ $p=0,24$	$k=0,21$ $p=0,15$
D/N w pozycji stojącej	$K=0,24$ $P=0,39$	$k=0,16$ $p=0,29$
V_{maxN}/V_{maxD} w pozycji leżącej	$k=0,07$ $p=0,58$	$k=0,24$ $p=0,09$
V_{maxN}/V_{maxD} w pozycji stojącej	$k=0,23$ $p=0,1$	$k=0,04$ $p=0,75$
V_{maxD}/D^2 w pozycji leżącej	$k=-0,04$ $p=0,7$	$k=0,16$ $p=0,28$
V_{maxD}/D^2 w pozycji stojącej	$k=0,009$ $p=-0,99$	$k=0,16$ $p=0,28$

Tabela 38 Zależność wielkości współczynników ultrasonograficznych oceny LŻN a białkomoczem w grupie 2.

	Dobowa utrata białka z moczem (g/24h)	Procentowe dzienne wydalenie białka z moczem (%)
D/N w pozycji leżącej	k=0,13 p=0,41	k=0,08 p=0,63
D/N w pozycji stojącej	k=0,18 p=0,32	k=0,1 p=0,52
VmaxN/VmaxD w pozycji leżącej	k=0,05 p=0,71	k=0,25 p=0,11
VmaxN/VmaxD w pozycji stojącej	k=0,01 p=0,94	k=0,04 p=0,76
VmaxD/D ² w pozycji leżącej	k=-0,04 p=0,7	k=0,09 p=0,55
VmaxD/D ² w pozycji stojącej	k=0,009 p=-0,99	k=0,09 p=0,57

11. Częstość występowania anomalii LŻN w badanej populacji dzieci

W badanej populacji łącznie stwierdzono przebieg zaaortalny LŻN u 10 dzieci, natomiast u żadnego z badanych nie uwidoczniło pierścienia okołoaortalnego lewej żyły nerkowej (Tabela 39). Częstość zaaortalnego przebiegu LŻN była większa w grupie 3 niż w dwóch pozostałych.

Tabela 39 Częstość występowania zaaortalnego przebiegu LŻN oraz pierścienia okołoaortalnego w badanych grupach.

Grupa	Przebieg zaaortalny LŻN		Pierścień okołoaortalny LŻN	
1	2/50	4%	0/50	0%
2	2/44	4,5%	0/44	0%
3	6/51	11,7%	0/51	0%

U 4/10 dzieci z zaaortalnym przebiegiem LŻN stwierdzono występowanie ultrasonograficznych cech zespołu dziadka do orzechów (Tabela 40).

WYNIKI

Tabela 40 Liczba dzieci z zespołem dziadka do orzechów rozpoznanego na podstawie poszczególnych parametrów ultrasonograficznych w podgrupie dzieci z zaaortalnym przebiegiem LŻN

Grupa (liczba dzieci)	W pozycji leżącej			W pozycji stojącej		
	D/N	VmaxN /VmaxD	Oba parametry spełniają kryteria ZDO	D/N	VmaxN /VmaxD	Oba parametry spełniają kryteria ZDO
1 (2)	2	2	2 (100%)	2	2	2 (100%)
2 (2)	1	1	1 (50%)	1	1	1 (50%)
3 (6)	3	1	1 (16%)	4	0	0 (0%)

U wszystkich pacjentów z zaaortalnym przebiegiem LŻN, u których obserwowano ZDO stwierdzono białkomocz ortostatyczny.

ROZDZIAŁ V: PODSUMOWANIE WYNIKÓW

1. Wartości współczynników ultrasonograficznych oceniających stopień utrudnienia odpływu krwi żyłnej z nerki lewej (D/N , V_{maxN}/V_{maxD} , V_{maxD}/D^2) były znamienne większe w grupie 1 (dzieci z białkomoczem ortostatycznym) w porównaniu z pozostałymi dwiema grupami 2 (dzieci z glomerulopatią) i 3 (dzieci zdrowe). Jednocześnie nie stwierdzono znamiennej różnicy w zakresie powyższych parametrów między grupą 2 i 3.
2. W zakresie wszystkich badanych parametrów ultrasonograficznych oceny LŻN stwierdzono istotną statystycznie różnicę dla średnich wartości uzyskanych po zmianie pozycji ciała ($p < 0,01$). Różnica ta była znamienne większa w grupie dzieci z białkomoczem ortostatycznym w porównaniu do pozostałych grup 2 i 3 w zakresie parametrów D/N (odpowiednio $p = 0,009$ i $p = 0,006$) oraz V_{maxN}/V_{maxD} (odpowiednio $p = 0,008$ i $p = 0,003$).
3. Nie stwierdzono korelacji między ultrasonograficznymi parametrami oceny LŻN (D/N , V_{maxN}/V_{maxD} , V_{maxD}/D^2), a stopniem nasilenia dobowej utraty białka lub procentowym dziennym wydalaniem białka na poziomie istotności $p = 0,05$.
4. Nie stwierdzono korelacji między szerokością lewej żyły nerkowej w grupie dzieci zdrowych a wzrostem ($k = 0,25$, $p = 0,08$), masą ciała ($k = 0,03$, $p = 0,81$), powierzchnią ciała ($k = 0,56$, $p = 0,09$) i BMI ($k = -0,15$, $p = 0,28$). Stwierdzono natomiast korelację między szerokością prawej żyły nerkowej z wiekiem ($k = 0,433$, $p = 0,003$), wzrostem ($k = 0,444$, $p = 0,003$), masą ciała ($k = 0,452$, $p = 0,002$), BMI ($k = 0,4$, $p = 0,007$), powierzchnią ciała ($k = 0,46$, $p = 0,002$).
5. Stwierdzono istotną statystycznie różnicę w zakresie wzrostu oraz BMI dzieci z ultrasonograficznymi cechami zaburzeń odpływu krwi z LŻN w stosunku do dzieci z prawidłowym obrazem LŻN.
6. Częstość występowania anomalii LŻN (zaaortalny jej przebieg) w badanej populacji wyniosła 4% (2/50) w grupie 1, 4,5% (2/44) w grupie 2, 11,7% (6/51) w grupie 3. U wszystkich dzieci z zaaortalnym przebiegiem LŻN i ultrasonograficznymi cechami utrudnionego odpływu z lewej żyły nerkowej stwierdzono białkomocz ortostatyczny.

7. Częstość występowania zespołu dziadka do orzechów w badaniu ultrasonograficznym, przy jednoczesnej ocenie parametru D/N i V_{maxN}/V_{maxD} w pozycji stojącej, była istotnie wyższa ($p < 0,0001$) w grupie dzieci z białkomoczem ortostatycznym – 92% (46/50), w porównaniu do grupy dzieci z glomerulopatiami - 27% (12/44) oraz grupy dzieci zdrowych - 35% (18/51).
8. Wartości graniczne współczynników ultrasonograficznych dla rozpoznania zespołu dziadka do orzechów u dzieci z białkomoczem ortostatycznym na podstawie materiału własnego wyniosły $D/N > 6,38$, $V_{maxN}/V_{maxD} > 4,27$, $V_{maxD}/D^2 < 38,1$ w pozycji stojącej.
9. Czułość i swoistość poszczególnych parametrów opracowanych na podstawie materiału własnego wyniosły w pozycji leżącej dla D/N odpowiednio 96% i 41%, dla V_{maxN}/V_{maxD} 94% i 24%, a dla obydwu kryteriów ocenianych razem 94% i 37%. Czułość i swoistość parametrów w pozycji stojącej wynosiła odpowiednio dla D/N 96% i 53%, V_{maxN}/V_{maxD} 94% i 49%, a dla obydwu kryteriów ocenianych razem 92% i 65%.
10. Wartość predykcyjna dla białkomoczu ortostatycznego na podstawie analizy ROC była wyższa w pozycji stojącej niż leżącej dla współczynników D/N (AUC 0,83&0,74), V_{maxN}/V_{maxD} (AUC 0,78&0,64) oraz V_{maxD}/D^2 (AUC 0,79&0,7). Najwyższą wartość predykcyjną wykazała jednoczesna ocena parametru D/N i V_{maxN}/V_{maxD} w pozycji stojącej (AUC 0,85).

ROZDZIAŁ VI: DYSKUSJA

Stały białkomocz u dziecka jest objawem zawsze wzbudzającym duży niepokój, gdyż może on być objawem poważnych schorzeń nerek i dróg moczowych. Białkomocz jest ponadto jednym z głównych czynników progresji przewlekłej choroby nerek [Remuzzi 1998, Ruggenenti 1998, Wyszyńska 2003]. Stanowi on także czynnik ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych [Kannel 1984, Grimm 1997, Portman 1991]. Algorytm postępowania diagnostycznego u dziecka z białkomoczem rozpoczyna się od klinicznego wykluczenia cech przewlekłej choroby nerek. W przypadku stwierdzenia izolowanego białkomoczu kolejne badania skierowane są w kierunku wykluczenia białkomoczu ortostatycznego [Wyszyńska 2003]. Według Wyszyńskiej białkomocz ortostatyczny stanowi 50-75% wszystkich przypadków białkomoczu i w przeciwieństwie do przewlekłej choroby nerek uważany jest za patologię o dobrym rokowaniu [Wyszyńska 2003]. Rozpoznanie białkomoczu ortostatycznego opiera się na wykonaniu prób ortostatycznych, gdyż nie wyodrębniono dotychczas innych charakterystycznych dla niego badań diagnostycznych.

W latach 90-tych Shintaku i wsp. wprowadzili nowe spojrzenie na patomechanizm powstania BO. Autorzy ci zauważyli zależność pomiędzy jego występowaniem, a utrudnionym odpływem krwi żyłnej z lewej nerki spowodowanym uciskiem naczyń przez aortę i tętnicę kręgową górną (zespół dziadka do orzechów) [Shintaku 1990]. Charakterystyczna anatomia LŻN związana z jej przebiegiem między aortą, a tętnicą kręgową górną, naraża ją na ucisk przez duże naczynia o zwiększonym w stosunku do niej napięciu i ciśnieniu krwi. Autorzy stwierdzili znaczne poszerzenie LŻN u 13 oraz średniego stopnia u dwójki z 15 badanych. Zastój krwi żyłnej jako czynnik sprawczy białkomoczu ortostatycznego był zaproponowany już wcześniej [Kelling 1919, Bull 1948], ale nieznanym był mechanizm jego powstawania. Praca Shintaku po raz pierwszy zwróciła uwagę na rolę lewej żyły nerkowej w pojawieniu się białkomoczu ortostatycznego. W kolejnych latach pojawiły się prace potwierdzające związek zespołu dziadka do orzechów z BO oraz podejmujące próbę opracowania kryteriów jego rozpoznania u dzieci [Cho 2001, Park 2002, Fitoz 2007]. Pojawiły się jednocześnie pierwsze doniesienia o wykorzystaniu badania ultrasonograficznego w diagnostyce ZDO jako badania alternatywnego do

stosowanych dotychczas badań inwazyjnych. Większość tych prac wykonano u pacjentów z objawami krwinkomoczu i krwimoczu, natomiast zaledwie kilka badań dotyczyło dzieci z białkomoczem ortostatycznym. [Shintaku 1990, Cho 2001, Park 2002, Fitoz 2007, Ragazzi 2008]. Badania te pochodzą głównie z Azji i wyznaczone przez autorów ultrasonograficzne kryteria rozpoznania zmian lewej żyły nerkowej były przeprowadzone dla populacji azjatyckiej, odmiennej pod względem parametrów antropometrycznych od dzieci europejskich [Kim 1996, Okada 1998, Cho 2001, Park 2002, Fitoz 2007]. Jedyną dotychczas pracą dotyczącą badań ultrasonograficznych u dzieci rasy kaukaskiej jest doniesienie Ragazziego i wsp. z 2008 roku [Ragazzi 2008]. Autorzy ci przebadali 24 dzieci pochodzenia włoskiego lub szwajcarskiego z białkomoczem ortostatycznym, u których wykonali badanie ultrasonograficzne lewej żyły nerkowej. Jako kryteria zespołu dziadka do orzechów przyjęli kryteria zaproponowane przez Cho i wsp., przyjmując wartość graniczną współczynnika D/N 4,16, natomiast V_{maxN}/V_{maxD} 3,98 [Cho 2001, Ragazzi 2008]. W badanej grupie cechy utrudnionego odpływu krwi z nerki lewej rozpoznali u 75% dzieci. Przedstawiona praca doktorska jest uzupełnieniem wymienionych doniesień nad związkiem BO z utrudnionym odpływem krwi z LŻN. Przedstawia ona nie tylko jedną z największych liczebnie grup chorych, ale jest jedyną mającą jako grupę kontrolną dzieci z białkomoczem kłębuszkowym. Rozprawa doktorska przedstawia pierwszą próbę wyznaczenia ultrasonograficznych kryteriów rozpoznania ZDO u dzieci kaukaskich z białkomoczem ortostatycznym.

Badania nad znaczeniem oceny LŻN w diagnostyce białkomoczu u dzieci rozpoczęto od określenia związku wielkości żył nerkowych z parametrami antropometrycznymi. W grupie dzieci zdrowych stwierdzono wyraźną korelację szerokości prawej żyły nerkowej z wiekiem ($k=0,433$, $p=0,003$) w przeciwieństwie do braku tej korelacji dla lewej żyły nerkowej ($k=0,09$, $p=0,48$). Brak wyraźnej korelacji szerokości LŻN z wiekiem związany jest z częstym występowaniem jej poszerzenia również w populacji dzieci zdrowych jako konsekwencja uwarunkowań anatomicznych. W grupie dzieci z białkomoczem ortostatycznym stwierdzono natomiast zależność szerokości LŻN ze wzrostem ($k=0,44$, $p=0,001$).

Poszukując odmienności w parametrach antropometrycznych (masie ciała, wzroście, powierzchni ciała, BMI i płci) pomiędzy badanymi grupami stwierdzono istotną różnicę również jedynie dla wzrostu. Średni wzrost dzieci z białkomoczem ortostatycznym był o 5cm większy ($p=0,02$) w stosunku do wzrostu dzieci z grupy

kontrolnej. W literaturze część autorów podkreśla rolę BMI jako czynnika wpływającego na parametry lewej żyły nerkowej. W materiale własnym, podobnie jak w pracy Fitoza nie stwierdzono bezpośredniej korelacji BMI z szerokością LŻN, ani różnic w BMI pomiędzy badanymi grupami [Fitoz 2007]. Prawdopodobnie jest to spowodowane istnieniem wysokiego odsetka dzieci z cechami ultrasonograficznymi ZDO w obydwu grupach kontrolnych (odpowiednio 27% i 35%). Porównując natomiast grupę dzieci z cechami ultrasonograficznymi ZDO z grupą dzieci o prawidłowej budowie LŻN uzyskano znamiennej różnicę zarówno dla wzrostu (średnia różnica 6,9cm, $p=0,001$) jak i BMI (średnia różnica $2,1\text{kg/m}^2$, $p=0,02$). Przedstawione wyniki potwierdzają częstsze występowanie cech ucisku lewej żyły nerkowej u dzieci wysokich z niskim BMI, a białkomoczu ortostatycznego u dzieci wysokich. Podobnego spostrzeżenia dokonał Shin, który wskazywał na rolę zmiany BMI w czasie u swoich pacjentów [Shin 2005, 2006].

W dalszej części pracy wykazano istnienie różnic w zakresie mierzonych badaniem ultrasonograficznym parametrów LŻN pomiędzy dziećmi z BO, a grupami kontrolnymi. Stwierdzono znamiennej statystycznie różnicę w zakresie mierzonych parametrów (D , N , $V_{\max D}$, $V_{\max N}$) oraz wszystkich oznaczonych współczynników (D/N , $V_{\max N}/V_{\max D}$, $V_{\max D}/D^2$) między grupą z białkomoczem ortostatycznym, a pozostałymi badanymi grupami. Nie stwierdzono istotnej różnicy w zakresie powyższych parametrów między grupą 2 i 3 poza parametrem $V_{\max D}/D^2$ w pozycji stojącej. W praktyce bezpośrednie pomiary szerokości oraz prędkości przepływu krwi w naczyniach mają mniejsze znaczenie w interpretacji zaburzeń przepływu krwi w LŻN. Bardziej miarodajną miarą ich oceny są ilorazy szerokości mierzonych w miejscu najszerszym i najwęższym oraz ilorazy maksymalnych prędkości przepływu w tych miejscach. Przedstawione wyniki pracy doktorskiej wskazują, iż mimo częstego występowania w populacji zdrowej poszerzenia LŻN, białkomocz ortostatyczny występuje u tych dzieci, u których stopień utrudnienia odpływu krwi z LŻN, mierzony w/w parametrami ultrasonograficznymi jest większy.

We wszystkich trzech badanych grupach stwierdzono znamienne wyższe wartości parametrów ultrasonograficznych LŻN badanych w pozycji stojącej. Wpływ pozycji ciała na zmianę wartości D/N , $V_{\max N}/V_{\max D}$, $V_{\max D}/D^2$ był ponadto istotnie większy w grupie dzieci z białkomoczem ortostatycznym. Spostrzeżenie to jest kolejnym potwierdzeniem roli zastoju krwi w lewej żyły nerkowej w etiologii białkomoczu ortostatycznego. Ocena parametrów ultrasonograficznych LŻN w

pozycji stojącej zwiększyła swoistość badanych współczynników D/N o 12%, V_{maxN}/V_{maxD} o 25%, V_{maxD}/D_2 o 12%, przy niezmienionej ich wysokiej czułości. Do lat 90-tych problem właściwej pozycji ciała podczas wykonania badań dodatkowych nie był poruszany, mimo iż pozycja stojąca jest kluczowym warunkiem prawidłowej oceny pacjentów z białkomoczem ortostatycznym. Większość badaczy oceniała lewą żyłę nerkową w pozycji leżącej [Shintaku 1990], ewentualnie klęczącej [Wolfish 1984] lub siedzącej [Shintaku 1990, Okada 1998]. Opublikowano jedynie dwie prace, które uwzględniają dodatkowo badanie wykonane w pozycji stojącej. Badanie te były jednak przeprowadzone dla niejednorodnej grupy pacjentów zarówno z białkomoczem jak i krwinkomoczem [Fitoz 2007] lub izolowanym krwinkomoczem [Romera-Villegas 2009].

Wydaje się, że badanie w pozycji stojącej, kluczowej dla wystąpienia białkomoczu ortostatycznego powinna być standardem w ultrasonograficznej ocenie LŻN u pacjentów z podejrzeniem ZDO. Warto podkreślić, iż badanie, uważane za złoty standard, czyli wenografia LŻN wykonywana jest jedynie w pozycji leżącej [Beinart 1981, Nishimura 1986]. Może to być przyczyną fałszywie ujemnych wyników u części pacjentów. Aby potwierdzić powyższą tezę należałoby przeprowadzić badania na większej grupie dzieci z białkomoczem ortostatycznym i porównać wyniki wenografii i badania ultrasonograficznego w pozycji stojącej, co z etycznego punktu widzenia jest trudne do realizacji.

W przedstawionej pracy doktorskiej u większości dzieci z białkomoczem ortostatycznym (88%) rozpoznano ZDO na podstawie kryteriów Fitoza. Częstość rozpoznania ZDO w populacji dzieci zdrowych sięgała 33%, a u dzieci z białkomoczem kłębuszkowym 26%. Podobnie po zastosowaniu kryteriów własnych częstość rozpoznania ZDO w grupie dzieci z białkomoczem ortostatycznym wyniosła 92%, w grupie kontrolnej 35%, a w grupie dzieci z glomerulopatiami 27%. Stwierdzona statystycznie istotna różnica w częstości występowania ZDO u dzieci z białkomoczem ortostatycznym w stosunku do dzieci zdrowych ($p < 0,0001$) oraz dzieci z białkomoczem kłębuszkowym ($p < 0,0001$) wskazuje na niewątpliwy związek obydwu nieprawidłowości. Wydaje się, że w populacji kaukaskiej przyczyną białkomoczu ortostatycznego jest u większości dzieci hemodynamicznie istotny ucisk lewej żyły nerkowej przez aortę oraz tętnicę kręzkową górną. W badaniu ultrasonograficznym w pozycji stojącej stopień poszerzenia mierzony wskaźnikiem

D/N oraz zaburzenia przepływu mierzone współczynnikami V_{maxN}/V_{maxD} są większe u chorych z BO w stosunku do obserwowanych zmian LŻN u dzieci zdrowych. Niemniej podobny stopień nasilenia zmian stwierdza się u znacznego odsetka zdrowych dzieci (35%) oraz dzieci z białkomoczem innego pochodzenia (27%). Poszerzenie i zaburzenia przepływu w LŻN są więc często obserwowane u dzieci w wieku 8-18 lat i nie zawsze dają objawy kliniczne. Na podstawie badań tomografii komputerowej szacowano, że samo poszerzenie LŻN jest zmianą niespecyficzną gdyż występuje u 51% populacji dziecięcej [Bush 1980, Zerlin 1991]. Shintaku stwierdził badaniem ultrasonograficznym poszerzenie lewej żyły nerkowej u 11% dzieci szkolnych w wieku 11-12lat, wśród których 30% miało białkomocz ortostatyczny [Shintaku 1990]. Warto jednak zauważyć, że badania ultrasonograficzne wykonywano w obydwu pracach jedynie w pozycji półsiedzącej. W badaniach wykonanych przez Shina i wsp. 2007 stwierdzono podwyższone wartości parametrów dopplerowskich oceny LŻN nawet po ustąpieniu objawów klinicznych zespołu dziadka do orzechów, co potwierdza możliwość występowania klinicznie niemego poszerzenia LŻN [Shin 2007].

Na podstawie przeprowadzonych badań opracowano punkty odcięcia dla obliczanych współczynników ultrasonograficznych oceny LŻN umożliwiające rozpoznanie ZDO u dzieci europejskich z białkomoczem ortostatycznym. Kryteria $D/N > 6,38$, $V_{maxN}/V_{maxD} > 4,27$ oraz $V_{maxD}/D^2 < 38,1$ dla pozycji stojącej charakteryzują się czułością rzędu 92-94%, przy stosunkowo niskiej swoistości od 24% do 49 %, gdy każdy z parametrów jest analizowany osobno. Łącząc ocenę współczynników D/N i V_{maxN}/V_{maxD} badanych w pozycji stojącej uzyskano poprawę swoistości do 65%, przy zachowanej wysokiej czułości 92%. Najwyższą wartość predykcyjną białkomoczu ortostatycznego uzyskaną na podstawie analizy ROC stwierdzono także dla jednoczesnej oceny parametrów D/N i V_{maxN}/V_{maxD} w pozycji stojącej. Porównanie kryteriów własnych z kryteriami najczęściej cytowanych publikacji, które przedstawiono w tabeli 33 wskazuje na dość znaczną rozbieżność w czułości i swoistości po zastosowaniu poszczególnych parametrów w badanej grupie dzieci. Różnice te wynikają najpewniej z doboru grup kontrolnych oraz metody opracowania punktów odcięcia.

W większości publikacji, oprócz pracy Fitoza oraz Cheona, punkty odcięcia obliczano z średniej wartości parametrów ($\pm 2OS$) w grupie kontrolnej [Kim 1996, Okada 1998,

Cho 2001, Park 2002, Fitoz 2007, Cheon 2006]. Takie podejście powoduje opracowanie norm o wysokiej swoistości i niższej czułości parametrów. Należy jednak zauważyć, iż białkomocz jest objawem niespecyficznym, a u jednego pacjenta mogą współwystępować dwie patologie, których jednym z objawów jest białkomocz. Podobnie szerokość LŻN może być w granicach normy, a pacjent może mieć objawy ZDO [Takebayashi 1999, Zerlin 1999]. Z tych powodów istotniejsze i bardziej przydatne klinicznie jest uzyskanie jak najwyższej czułości badania ultrasonograficznego. Parametry takie można osiągnąć opracowując kryteria rozpoznania zespołu dziadka do orzechów na podstawie danych otrzymanych w grupie dzieci z białkomoczem ortostatycznym. Powyższą metodykę zastosowano w przedstawionej rozprawie doktorskiej. Przedstawione dane potwierdzają pokazują jak istotny wpływ na opracowanie kryteriów ultrasonograficznych ZDO ma dobranie odpowiedniej grupy kontrolnej oraz metodologia badania.

Brak korelacji pomiędzy nasileniem białkomoczu, a wartościami poszczególnych współczynników ultrasonograficznych można tłumaczyć niską swoistością zmian LŻN. Wyniki te są zgodne z danymi otrzymanymi przez Ragazziego i wsp. [Ragazzi 2008]. Autorzy przebadali łącznie 24 dzieci z białkomoczem ortostatycznym i również nie uzyskali korelacji między współczynnikami ultrasonograficznymi i stopniem nasilenia białkomoczu ortostatycznego.

Jedną z niewyjaśnionych dotychczas trudności w ocenie ultrasonograficznej zmian w LŻN jest stosunkowo częste występowanie jej anomalii w postaci zaaortalnego przebiegu lub pierścienia okołoaortalnego. W badanej grupie chorych pierwsza anomalia występowała u 4 % dzieci z białkomoczem, co stanowi zbliżoną częstość obserwowaną w populacji ogólnej [Minniti 2002]. Zwraca jednak uwagę stosunkowo wyższa częstość zaaortalnego przebiegu LŻN w grupie kontrolnej (11,7%) mimo jej losowego doboru. W badanej populacji u żadnego pacjenta nie rozpoznano pierścienia okołoaortalnego, którego częstość występowania w populacji ogólnej jest wyższa niż izolowanego przebiegu zaaortalnego. U wszystkich pacjentów z zaaortalnym przebiegiem LŻN, u których parametry ultrasonograficzne LŻN spełniały cechy ZDO stwierdzono białkomocz ortostatyczny. Wydaje się, że w przypadku stwierdzenia tej anomalii można zastosować te same kryteria rozpoznania ZDO co u dzieci z typowym przebiegiem LŻN.

W literaturze podkreśla się również trudności oceny ultrasonograficznej LŻN u pacjentów pediatrycznych w miejscu jej przewężenia, w którym średnica jest zaledwie kilkumilimetrowa, a przebieg naczynia poziomy. Powoduje to duże trudności techniczne z ustawieniem kąta próbkowania w spektralnym badaniu dopplerowskim [Cho 2001, Okada 1998, Park 2005]. Kolejny problem stwarza obecność wytworzonego krążenia obocznego dla LŻN przez naczynia lędźwiowe, żyłę nieparzystą, naczynia gonadalne, naczynia torebki nerki, okołomoczowodowe czy nadnerczowe [Takebayashi 1999]. W tych przypadkach odcinek LŻN między tętnicą i aortą jest skrajnie wąski, natomiast przepływ przez część poszerzoną jest prawidłowy. Tradycyjne kryteria ultrasonograficzne mają wówczas ograniczoną przydatność. Dla tych sytuacji opracowano nowy współczynnik oceniający LŻN, oparty jedynie na ocenie jej poszerzonej części - V_{maxD}/D^2 (V_{maxD} – prędkość maksymalna w miejscu poszerzenia LŻN, D – szerokość LŻN w miejscu poszerzenia). Czułość i specyficzność tego parametru w diagnostyce ZDO określono na poziomie odpowiednio 94% i 36%. Parametr ten ma zbliżoną czułość do stosowanych dotychczas współczynników, ale niestety niską swoistość. Mimo to, może on być wykorzystany w sytuacji gdy ocena miejsca przewężenia jest utrudniona technicznie i nie ma możliwości wyliczenia współczynników D/N i V_{maxN}/V_{maxD} .

Przydatność oceny lewej żyły nerkowej u pacjentów z białkomoczem

Dotychczasowe algorytmy postępowania diagnostycznego u dziecka z białkomoczem opierają się na tradycyjnym rozpoznaniu lub wykluczeniu białkomoczu ortostatycznego. Mimo poznania związku pomiędzy białkomoczem ortostatycznym, a zespołem dziadka do orzechów oraz prób opracowania kryteriów ultrasonograficznych jego rozpoznania, rola badania ultrasonograficznego nie została dotychczas sprecyzowana. W algorytmie diagnostycznym białkomoczu zaproponowanym przez Yap 2008 ocenę dopplerowską LŻN umieszczono na dość późnym etapie mimo propozycji wykluczenia białkomoczu ortostatycznego na samym początku diagnostyki [Yap 2008].

Nasuwa się więc pytanie jaką rolę ma pełnić ocena ultrasonograficzna LŻN? Czy swoistość tego badania jest na tyle wysoka, iż możemy odróżnić na jego podstawie pacjentów z białkomoczem ortostatycznym i białkomoczem innego pochodzenia?

Czy rozpoznanie ZDO wnosi dodatkowe informacje o chorym z rozpoznaniem tradycyjnie BO i czy wpływa na dalsze postępowanie?

U pacjentów z białkomoczem ortostatycznym, ze względu na znamienne częstsze występowanie cech ZDO (92%), należy pamiętać o możliwości wystąpienia innych objawów ZDO takich jak krwinkomocz, zespół przewlekłego zmęczenia czy żylakowatość powrózka nasiennego czy też splotów okołojajnikowych [De Schepper 1972, Kim 1996, Fukuda 1994, Takebayashi 1999, Little 2002]. Dwie ostatnie patologie związane są z większym ryzykiem zaburzeń płodności. W badanej grupie stwierdzono krwinkomocz ortostatyczny u 10% pacjentów, żylakowatość powrózka nasiennego natomiast aż u 55% chłopców. Podczas gdy w populacji zdrowych dzieci częstość żylakowatości powrózka szacuje się na 10-20% [Paduch 2001].

W pracy stwierdzono stosunkowo niską swoistość parametrów ultrasonograficznych lewej żyły nerkowej, przy wysokiej czułości. Z tego powodu ocena ultrasonograficzna LŻN nie może być metodą różnicującą przyczynę białkomoczu u dzieci, ale może być przydatnym narzędziem w wskazywaniu dzieci z dużym ryzykiem białkomoczu ortostatycznego. Pozwoli to na uniknięcie zbędnej poszerzonej diagnostyki i może przyspieszyć ostateczne rozpoznanie.

Ze względu na dobre rokowanie, samoograniczanie się procesu oraz małe ryzyko schyłkowej niewydolności nerek nie zaleca się leczenia tej grupy pacjentów [Sprinberg 1982]. Z tego powodu dostępne są jedynie pojedyncze doniesienia o postępowaniu farmakologicznym i nefarmakologicznym u tych pacjentów. Można spotkać pojedyncze opracowania dotyczące możliwości zastosowania inhibitorów ACE [Ha 2006] w leczeniu białkomoczu w przebiegu ZDO. Jednakże efektywność i wskazania do tego leczenia są nadal dyskutowane [Shin 2007]. Kazuistyczne są także doniesienia zastosowania metod inwazyjnych w tym zakładania stentów żylnych [Chen 2005, Chiesa 2001] u pacjentów z białkomoczem ortostatycznym. Interwencja chirurgiczna zwykle w tych przypadkach jest pomijana ze względu na inwazyjność i łagodny przebieg schorzenia podstawowego.

Powstaje jednak pytanie co z dziećmi, u których białkomocz ortostatyczny współistnieje z chorobami obciążonymi ryzykiem uszkodzenia nerek takimi jak np. cukrzyca typu 1 (2/50 w badanej grupie), pojedyncza nerkę (1/50 w badanej grupie), nefropatia refluksova (1/50 w badanej grupie), pojedyncza lub mnogie torbiele nerek (2/50 w badanej grupie). W literaturze spotyka się także doniesienia sugerujące, że

pierwotne subkliniczne uszkodzenie nerek predysponuje do pojawienia się białkomoczu ortostatycznego [Ozkan 2008, Siniah 1977, Vehaskari 1990, von Bonsdorff 1982]. Ponadto istnieją pojedyncze doniesienia o współwystępowaniu kłębuszkowych zapaleń nerek i ZDO.

W roku 1986 Berns i wsp. opisali przypadek dziecka z białkomoczem ortostatycznym, który rozwinął zespół nerczycowy w przebiegu FSGS (Ogniskowe i segmentalne szklwienie kłębuszków nerkowych) po roku obserwacji [Berns 1986]. W 2006 Shintaku i wsp. opisali przypadek białkomoczu ortostatycznego u dziecka z nefropatią IgA [Shintaku 2006], a rok później Strul i wsp. opisali przypadek dziecka z ZDO i nefropatią IgM [Strul 2007]. W 2008 roku natomiast Ozkan i wsp. opisali przypadek dziecka z rodzinną gorączką śródziemnomorską i ZDO [Ozkan 2008].

W analizowanej grupie 2, pacjentów z białkomoczem nienerczycowym w przebiegu glomerulopatii, ZDO rozpoznano aż u 12/44 osób (27%), natomiast białkomocz ortostatyczny u 9/44 osób (20%). Cechy ZDO rozpoznano u 8 z tych dzieci (88%). Częstość ta zbliżona jest do częstości występowania ZDO w grupie dzieci z izolowanym białkomoczem ortostatycznym.

Ze względu na możliwość współwystępowania białkomoczu ortostatycznego z uszkodzeniem nerek o różnorodnej etiologii przydatne byłyby badania nad racjonalizacją leczenia tej niemałej grupy chorych. Większość cytowanych do tej pory opracowań wskazujących na łagodny przebieg białkomoczu ortostatycznego wszakże dotyczyło pacjentów z izolowanym białkomoczem ortostatycznym, bez dodatkowych obciążeń nefrologicznych [Shintaku 1990, Park 2002, Ragazzi 2008, Fitoz 2007].

Należy zatem pamiętać o możliwości pojawienia się BO u chorych z już rozpoznaną chorobą nerek. W wyodrębnieniu pacjentów z prawdopodobieństwem wystąpienia białkomoczu ortostatycznego przydatnym jest ultrasonograficzna ocena LŻN.

ROZDZIAŁ VII: WNIOSKI

1. Przyczyną białkomoczu ortostatycznego u większości dzieci jest utrudniony odpływ krwi z lewej żyły nerkowej widoczny w badaniu ultrasonograficznym wykonanym w pozycji stojącej.
2. Nasilenie białkomoczu ortostatycznego nie koreluje ze stopniem poszerzenia lewej żyły nerkowej u dzieci, a anomalie rozwojowe LŻN nie zwiększają ryzyka wystąpienia białkomoczu ortostatycznego.
3. Czułość i swoistość ultrasonograficznych kryteriów zespołu dziadka do orzechów oraz ich wartość predykcyjna dla białkomoczu ortostatycznego jest najwyższa przy jednoczesnej analizie parametru D/N i V_{maxN}/V_{maxD} w pozycji stojącej.
4. Opracowane kryteria własne $D/N > 6,38$ i $V_{maxN}/V_{maxD} > 4,27$ zwiększają czułość (92%) rozpoznania zespołu dziadka do orzechów dla populacji dzieci polskich z niewielkim zmniejszeniem ich swoistości (65%).
5. Ocenę ultrasonograficzną lewej żyły nerkowej należy wprowadzić do standardu oceny ultrasonograficznej układu moczowego u dzieci z białkomoczem.

ROZDZIAŁ VIII: STRESZCZENIE

Białkomocz jest jednym z głównych objawów przewlekłej choroby nerek u dzieci. Z tego powodu budzi zawsze niepokój zarówno lekarzy pediatrów jak i rodziców. Jednocześnie najczęstszą przyczyną nieprawidłowego wydalania białka z moczem u dzieci jest białkomocz ortostatyczny uważany za stan przemijający, o dobrym rokowaniu. Wykluczenie tej łagodnej postaci białkomoczu powinno nastąpić na wczesnych etapach różnicowania białkomoczu.

Zauważono, że jedną z głównych przyczyn białkomoczu ortostatycznego może być ucisk lewej żyły nerkowej przez aortę i tętnicę krękową górną określany mianem zespołu dziadka do orzechów. Nie jest dokładnie poznana częstość występowania tej nieprawidłowości hemodynamicznej w populacji dzieci z białkomoczem ortostatycznym, ze względu na inwazyjny charakter stosowanych do jej rozpoznania badań diagnostycznych. Mimo wprowadzenia badania ultrasonograficznego do oceny lewej żyły nerkowej, jego rola w diagnostyce białkomoczu nie została dotychczas sprecyzowana.

Celem pracy była charakterystyka parametrów ultrasonograficznych stosowanych do oceny lewej żyły nerkowej, określenie ich czułości i swoistości w różnicowaniu białkomoczu u dzieci oraz opracowanie ultrasonograficznych kryteriów rozpoznania zespołu dziadka do orzechów dla dzieci polskich na podstawie własnego materiału.

Grupę badaną stanowiły 145 dzieci w wieku od 8 do 18 lat, które podzielono na trzy podgrupy: 1/ dzieci z białkomoczem ortostatycznym, 2/ dzieci z białkomoczem w przebiegu kłębuszkowego zapalenia nerek, 3/ dzieci zdrowe.

U wszystkich dzieci wykonano badania w kierunku białkomoczu ortostatycznego oraz badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej z dopplerowską oceną lewej żyły nerkowej zarówno w pozycji leżącej jak i stojącej. Jako wyjściowe kryteria rozpoznania zespołu dziadka do orzechów przyjęto kryteria zaproponowane przez Fitoza i wsp. w 2007 roku.

Na podstawie wykonanych badań otrzymano statystycznie znamiennej różnicę w parametrach ultrasonograficznych lewej żyły nerkowej między grupą dzieci z białkomoczem ortostatycznym, a grupą dzieci z kłębuszkowym zapaleniem nerek i

grupą kontrolną. Stwierdzono ponadto istotną różnicę w uzyskiwanych wynikach parametrów ultrasonograficznych LŻN w zależności od pozycji ciała.

Opracowano własne punkty odcięcia dla rozpoznania ZDO u dzieci z białkomoczem ortostatycznym: dla badania w pozycji stojącej $D/N > 6,38$, $V_{maxN}/V_{maxD} > 4,27$, $V_{maxD}/D^2 < 38,1$. Badanie w pozycji stojącej zwiększyło swoistość współczynników D/N oraz V_{maxN}/V_{maxD} do 65% przy zachowanej wysokiej czułości 92%. Największą wartość predykcyjną białkomoczu ortostatycznego stwierdzono dla jednoczesnej oceny parametrów D/N i V_{maxN}/V_{maxD} jednocześnie wyliczanych dla badania lewej żyły nerkowej w pozycji stojącej.

Częstość występowania zespołu dziadka do orzechów wyniosła 92% w grupie dzieci z białkomoczem ortostatycznym i była istotnie wyższa ($p < 0,0001$) od częstości obserwowanej u dzieci z kłębuszkowym zapaleniem nerek (27%) ($p < 0,0001$) oraz w grupie dzieci zdrowych (35%) ($p < 0,0001$). Jest to kolejne potwierdzenie związku białkomoczu ortostatycznego z utrudnionym odpływem krwi z lewej żyły nerkowej w przebiegu zespołu dziadka do orzechów.

Wyniki przedstawionej rozprawy doktorskiej potwierdzają wysoką wartość badania ultrasonograficznego lewej żyły nerkowej i wskazują na jego przydatność w standardowej ocenie ultrasonograficznej układu moczowego u dziecka z białkomoczem.

ROZDZIAŁ IX: PIŚMIENNICTWO

1. Ali-El-Dein B, Osman Y, Shehab El-Din AB, El-Diasty T, Mansour O, Ghoneim MA. Anterior and posterior nutcracker syndrome: a report on 11 cases. *Transplant Proc.* 2003 Mar;35(2):851-3
2. Basile A, Tsetis D, Calcara G, Figuera M, Coppolino F, Patti MT, Midiri M, Granata A. Nutcracker syndrome due to left renal vein compression by an aberrant right renal artery. *Am J Kidney Dis.* 2007 Aug;50(2):326-9
3. Berns JS, McDonald B, Gaudio KM, Siegel NJ. Progression of orthostatic proteinuria to focal and segmental glomerulosclerosis. *Clin Pediatr (Phila).* 1986 Mar;25(3):165-6
4. Bull GM. Postural proteinuria. *Clin. Sc* 1948; 7:77
5. Buschi AJ, Harrison RB, Norman A, Brenbridge AG, Williamson BR, Gentry RR, Cole R. Distended left renal vein: CT/sonographic normal variant. *Am J Roentgenol.* 1980 Aug;135(2):339-342
6. Beinart C, Sniderman KW, Tamura S, Vaughan ED, Sos TA. Left renal vein to inferior vena cava pressure relationship in humans. *J Urol* 1981;127: 1070-1071
7. Beinart C, Sniderman KW, Saddekni S, Weiner M, Vaughan ED Jr, Sos TA. Left renal vein hypertension: a cause of occult hematuria. *Radiology* 1982 Dec;145(3):647-50
8. Chen W, Chu J, Yang JY i wsp. Endovascular stent placement for the treatment of nutcracker phenomenon in three pediatric patients. *J Vasc Interv Radiol.* 2005 Nov;16(11):1529-33
9. Cheon JE, Kim WS, Kim IO, Kim SH, Yeon KM, Ha IS, Cheong HI, Choi Y. Nutcracker syndrome in children with gross haematuria: Doppler sonographic evaluation of the left renal vein. *Pediatr Radiol.* 2006 Jul;36(7):682-6.
10. Chiesa R, Anzuini A, Marone EM, Melissano G et al. Endovascular stenting for the nutcracker phenomenon. *J Endovasc Ther* 2001;8:652–655
11. Cho BS, Choi YM, Kang HH, Park SJ, Lim JW, Yoon TY. Diagnosis of nut-cracker phenomenon using renal Doppler ultrasound in orthostatic proteinuria. *Nephrol Dial Transplant.* 2001 Aug;16(8):1620-5

12. Chuang CK, Chu SH, Lai PC. The nutcracker syndrome managed by autotransplantation. *J Urol*. 1997 May;157(5):1833-4
13. Coolsaet BL. Ureteric pathology in relation to right and left gonadal veins. *Urology*. 1978 Jul;12(1):40-9
14. Cope C, Isard HJ. Left renal vein entrapment. A new diagnostic finding in retroperitoneal disease. *Radiology*. 1969 Mar;92(4):867-72
15. De Schepper A. "Nutcracker" phenomenon of the renal vein and venous pathology of the left kidney. *J Belge Radiol*. 1972 Sep-Oct;55(5):507-11
16. Dodge WF, West EF, Smith EH, Bruce Harvey 3d. Proteinuria and hematuria in schoolchildren: epidemiology and early natural history. *J Pediatr* 1976;88:327-47
17. Ekim M, Bakkaloglu SA, Tümer N, Sanlidilek U, Salih M. Orthostatic proteinuria as a result of venous compression (nutcracker phenomenon)--a hypothesis testable with modern imaging techniques. *Nephrol Dial Transplant*. 1999 Apr;14(4):826-7
18. Ekim M, Ozçakar ZB, Fitoz S, Soygür T, Yüksel S, Acar B, Yalçinkaya F, Arikan N. The "nutcracker phenomenon" with orthostatic proteinuria: case reports. *Clin Nephrol*. 2006 Apr;65(4):280-3
19. El Sadr AR, Mina E. Anatomical and surgical aspects In the operative management of varicoceles. *Urol Cutan Rev*. 1950; 54: 257-263
20. Faizan MK, Finn LS, Paladin AM, McDonald RA. A 14-year-old girl with recumbent proteinuria. *Pediatr Nephrol*. 2002 May;17(5):379-81
21. Fitoz S, Ekim M, Ozcakar ZB, Elhan AH, Yalcinkaya F. Nutcracker syndrome in children: the role of upright position examination and superior mesenteric artery angle measurement in the diagnosis. *J Clin Ultrasound*. 2007 May;26(5):573-80
22. Fukuda K, Straus SE, Hicie I, Sharpe MC et al. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med*. 1994 121: 953-959
23. Gibo M, Onitsuka H. Retroaortic left renal vein with renal vein hypertension causing hematuria. *Clin Imaging*. 1998 Nov-Dec;22(6):422-4
24. Ginsberg JM, Chang BS, Garella G. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria *N Engl J Med*. 1983 Dec 22;309(25):1543-6
25. Grimm RH, Svendsen KH, Kasiske B, et al. Proteinuria is a risk factor for mortality over 10 years follow up. *Kidney Int* 1997; 52:10–14

26. Guignard JP, Santos F: Laboratory investigations w: Pediatric Nephrology, Avner ED, Harmon WE, Niaudet P. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia , USA, 2004
27. Ha TS, Lee EJ. ACE inhibition can improve orthostatic proteinuria associated with nutcracker syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2006 Nov;21(11):1765-8. Epub 2006 Aug 11
28. Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D, Lemley KV, Eddy A, Ingelfinger J. Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE). *Pediatrics.* 2000 Jun;105(6):1242-9
29. Houser M. Assessment of proteinuria using random urine samples. *J Pediatr.* 1984 Jun;104(6):845-8
30. Iseki K, Iseki C, Ikemiya Y , Kinjo K, Takishita S. Risk of developing end-stage renal disease in a cohort of mass screening. *Kidney Int.* 1996; 49: 800–5
31. Kaneko K, Kiya K, Nishimura K, Shimizu T, Yamashiro Y. Nutcracker phenomenon demonstrated by three-dimensional computed tomography. *Pediatr Nephrol.* 2001 Sep;16(9):745-7
32. Kannel WB, Stampfer MJ, Castelli WP, Verter J: The prognostic significance of proteinuria: the Framingham study. *Am Heart J* 1984; 108: 1347–1352
33. Kashif W, Siddiqi N, Dincer AP, Dincer HE, Hirsch S. Proteinuria: how to evaluate an important finding. *Cleve Clin J Med.* 2003 Jun;70(6):535-7, 541-4, 546-7
34. Kelling G. Zur Frage der orthostatischen Albuminurie. *Zentralbl Inn Med* 1919; 40:313-314
35. Kim SH, Cho SW, Kim HD i wsp. Nutcracker syndrome: diagnosis with Doppler US. *Radiology.* 1996 Jan;198(1):93-7
36. Kim JY, Joh JH, Choi HY. Transposition of the left renal vein in nutcracker syndrome. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 31, 80–82
37. Kosiak W, Swieton D, Piskunowicz M. Sonographic inferior vena cava/aorta diameter index, a new approach to the body fluid status assessment in children and young adults in emergency ultrasound--preliminary study. *Am J Emerg Med.* 2008 Mar;26(3):320-5

38. Krishnan SG, Pritsiolas J, Susin M, Linden E, Beil-Levi E, Gitman M, Mossey R, Bhaskaran M. Reversible renal allograft dysfunction and proteinuria from nutcracker-like syndrome: a case report. *Transplant Proc.* 2007 Jun;39(5):1685-7
39. Langlois V: *Laboratory Evaluation at Different Ages w: Comprehensive Pediatric Nephrology* ed.: Geary DF, Schaefer F. Elsevier, 2008
40. Lau JL, Lo R, Chan FL, Wong KK. The posterior "nutcracker": hematuria secondary to retroaortic left renal vein. *Urology.* 1986 Nov;28(5):437-9
41. Lee SJ, You ES, Lee JE, Chung EC. Left renal vein entrapment syndrome in two girls with orthostatic proteinuria. *Pediatr Nephrol.* 1997 Apr;11(2):218-20
42. Little AF, Lavoipierre AM. Unusual clinical manifestations of the Nutcracker Syndrome. *Australas Radiol.* 2002 Jun;46(2):197-200
43. Lopatkin NA, Morozov AV, Lopatkina LN. Essentials renal haemorrhages. *Eur Urol* 1978; 4:115
44. Minniti S, Visentini S, Procacci C Congenital anomalies of the venae cavae: embryological origin, imaging features and report of three new variants. *Eur Radiol.* 2002 Aug;12(8):2040-55.
45. Mihata, M. [A study of serum and urinary immunoglobulins after forced lordosis]. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1991; 33:1031
46. National Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NFK K/DOQI) Guidelines http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_ckd/toc.htm
47. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents: The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2004 Aug;114(2 Suppl 4th Report):555-576
48. Nishimura Y, Fushiki M, Yoshida M i wsp. Left renal vein hypertension in patients with left renal bleeding of unknown origin. *Radiology.* 1986 Sep;160(3):663-7
49. Okada M, Tsuzuki K, Ito S. Diagnosis of the nutcracker phenomenon using two-dimensional ultrasonography. *Clin Nephrol.* 1998 Jan;49(1):35-40
50. Ozcan A, Gonul II, Sakallioglu O, Oztas E. Nutcracker syndrome in a child with familial Mediterranean fever (FMF) disease: renal ultrastructural features. *Int Urol Nephrol.* 2008 Nov 25
51. Ozono Y, Harada T, Namie S i wsp. The "nutcracker" phenomenon in combination with IgA nephropathy. *J Int Med Res.* 1995 Mar-Apr;23(2):126-31

52. Palczewska I, Niedźwiecka Z. Wskaźniki rozwoju somatycznego dzieci i młodzieży warszawskiej. *Med. Wieku Rozw.*, 2002; 2 (supl. I)
53. Park SJ, Lim JW, Cho BS, Yoon TY, Oh JH. Nutcracker syndrome in children with orthostatic proteinuria: diagnosis on the basis of Doppler sonography. *J Ultrasound Med.* 2002 Jan;21(1):39-45; quiz 46
54. Park YH, Choi JY, Chung HS, Koo JW, Kim SY, Namgoong MK, Park YS, Yoo KH, Lee KY, Lee DY, Lee SJ, Lee JE, Chung WY, Hah TS, Cheong HI, Choi Y, Lee KS. Hematuria and proteinuria in a mass school urine screening test. *Pediatr Nephrol.* 2005 Aug;20(8):1126-30
55. Paduch D, Skoog S. Current management of adolescent varicocele. *Rev Urol.* 2001;3:120–133
56. Powell CR, Schwartz BF, Stoney RJ, Stoller ML. Gross hematuria secondary to renal vein hypertension from unilateral retroperitoneal fibrosis. *Urology.* 2000 Mar;55(3):436
57. Ragazzi M, Milani G, Edefonti A, Burdick L, Bianchetti MG, Fossali EF. Left renal vein entrapment: a frequent feature in children with postural proteinuria. *Pediatr Nephrol.* 2008 Oct;23(10):1837-9
58. Remuzzi G, Bertani T Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998; 339:1448–1456
59. Robinson R R, Glover S N, Phillippi P J, Lecocq F R, Langelier P R. Fixed and reproducible orthostatic proteinuria. I. Light microscopic studies of the kidney *AmJPathol* 1961; 39: 291-306
60. Romera-Villegas A, Vila-Coll R, Cairols-Castellote M, Poveda-Monge R, Masuet-Aumatell C, Gri-Nyó-Boira M. The importance of a standing position in the diagnosis of nutcracker phenomenon by duplex sonography. *Int Angiol.* 2009 Dec;28(6):461-8.
61. Rose BD, Herrin JT, Glassock RJ, Sheridan AM. Orthostatic or postural proteinuria. *UpToDate* Sept 2009
http://individual.uptodateonline.com/patients/content/topic.do?topicKey=~8xGGpYRK1TN4/x&source=see_link
62. Ruggeneti P, Perna A, Mosconi L, Pisoni R, Remuzzi G. Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESFR in non-diabetic proteinuric chronic nephropathies. *Kidney Int.* 1998; 53:1209-1216

63. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A: The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1987;34:571-590
64. Scholbach T. From the nutcracker-phenomenon of the left renal vein to the midline congestion syndrome as a cause of migraine, headache, back and abdominal pain and functional disorders of pelvic organs. *Med Hypotheses*. 2007;68(6):1318-27
65. Shin JI, Park JM, Lee SM, Shin YH, Kim JH, Lee JS, Kim MJ. Factors affecting spontaneous resolution of haematuria in childhood nutcracker syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2005 May;20(5):609-13
66. Shin JI, Lee JS. ACE inhibition in nutcracker syndrome with orthostatic proteinuria: how about a hemodynamic effect? *Pediatr Nephrol*. 2007 May;22(5):758; author reply 759-60.
67. Shin JI, Park JM, Shin YH, Lee JS, Kim MJ, Jeong HJ. Nutcracker syndrome combined with IgA nephropathy in a child with recurrent hematuria. *Pediatr Int*. 2006 Jun;48(3):324-6
68. Shin JI, Park JM, Lee JS, Kim MJ. Doppler ultrasonographic indices in diagnosing nutcracker syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:409-413
69. Shintaku N, Takahashi Y, Akaishi K, i wsp. Entrapment of left renal vein in children with orthostatic proteinuria. *Pediatr Nephrol*. 1990 Jul;4(4):324-7
70. Siniah R, Law CH, Pwee HS. Glomerular lesions in patients with asymptomatic persistent and ortostatic proteinuria discovered on routine medical examination. *Clin Nephrol*. 1977 Jan; 7(1): 1-14
71. Smereczyński A. Zastosowanie badania USG w wykrywaniu wad rozwojowych żyły głównej dolnej i żyły nerkowej lewej. *Ultrason. Pol*. 1993; 3 (3): 91-96
72. Springberg PD, et al. Fixed and reproducible orthostatic proteinuria: results od 20 year follow uo study. *An Intern Med* 1982: 97:516-519
73. Stavros AT, Sickler KJ, Menter RR. Color duplex sonography of the nutcracker syndrome (aortomesenteric left renal vein compression). *J Ultrasound Med*. 1994 Jul;13(7):569-74
74. Strul N, Vaessen S, Collard L, Ghuysen MS, Khamis J, Brisbois D, Dondelinger RF, Bonnet P, Bricteux G, Krzesinski JM. Clinical case of the month. Nutcracker syndrome in association with a painful nephrologic disease]. *Rev Med Liege*. 2007 Feb;62(2):73-6

75. Takebayashi S, Ueki T, Ikeda N, Fujikawa A. Diagnosis of the nutcracker syndrome with color Doppler sonography: correlation with flow patterns on retrograde left renal venography. *AJR Am J Roentgenol.* 1999 Jan;172(1):39-43
76. Vehaskari V M. Orthostatic proteinuria. *Arch Dis Child.* 1982 October; 57(10): 729–730
77. Vehaskari VM, Rapola J. Isolated proteinuria: analysis of a school-age population. *J Pediatr* 1982;101:661-8
78. Vehaskari VM. Mechanism of orthostatic proteinuria. *Pediatr Nephrol.* 1990 Jul;4(4):328-30
79. Vehaskari V.M, Robson A.M.: Proteinuria. W *Pediatric Kidney Disease*, red. Edelman ChJ. Jr Little Brown and CO, Boston 1992, 351
80. Von Bonsdorff M, Tornroth T, Pasternak A. Renal biopsy findings in orthostatic proteinuria. *Acta Pathol Microbiol Immunol A.* 1982 Jan; 90 (1): 11-8
81. Wagner MG, Smith FG Jr, Tinglof BO Jr, Cornberg E. Epidemiology of proteinuria. A study of 4,807 schoolchildren. *J Pediatr* 1968;73:825-32
82. Williams JD, Coles GA. Proteinuria-a direct cause of renal morbidity? *Kidney Int.* 1994 Feb;45(2):443-50
83. Wolfish NM, McLaine PN, Martin D. Renal vein entrapment syndrome: frequency and diagnosis. A lesson in conservatism. *Clin Nephrol.* 1986 Aug;26(2):96-100
84. Wu VY, Wilson B, Cohen MP Disturbances in glomerular basement membrane glycosaminoglycans In experimental diabetes. *Diabetes* 1987; 36:679–683
85. Wszyńska T. *Nefrologia Dziecięca t. I.*, red: Sieniawska M, Wszyńska T, Ośrodek Informacji Naukowej „Polfa”, Warszawa 2003
86. Yap HK, Lau PYW. Hematuria and Proteinuria: w *Comprehensive Pediatric Nephrology* pod red. Geary DF, Schaefer F. Mosby 2008, wyd.1
87. Yoshioka T, Mitarai T, Kon V, Deen WM, Rennke HG, Ichikawa I (1986) Role of angiotensin II in an overt functional proteinuria. *Kidney Int* 30:538–545
88. Zhang H, Zhang N, Li M, Jin W, Pan S, Wang Z, Feng H. Treatment of six cases of left renal nutcracker phenomenon: Surgery and endografting. *Chin Med J* 2003;116(11):1782–1784
89. Zerhouni EA, Siegelman SS, Walsh PC, White RI. Elevated pressure in the left renal vein in patients with varicocele: preliminary observations. *J Urol.* 1980 Apr;123(4):512-3

90. Zerin JM, Hernandez RJ, Sedman AB, Kelsch RC. "Dilatation" of the left renal vein on computed tomography in children: a normal variant. *Pediatr Radiol*. 1991;21(4):267-9